

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

70

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

GOURY Charles

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne de l'Hôpital de Troyes

né le 30 Mai 1915 à Ay (Marne)

15 AVR. 1942

**LE DIABETE DE LA MENOPAUSE
FORME CLINIQUE
DU DIABÈTE HYPOPHYSAIRE**

ETUDE CLINIQUE ET PATHOGENIQUE

Les hydrates de carbone à la ménopause
et pendant les règles

Traitement par la Folliculine

Président : M. le Professeur M. LÉPER

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, Boulevard Saint-Germain

PARIS

1942

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

GOURY Charles

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne de l'Hôpital de Troyes

né le 30 Mai 1915 à Ay (Marne)

LE DIABÈTE DE LA MENOPAUSE FORME CLINIQUE DU DIABÈTE HYPOPHYSAIRE

ETUDE CLINIQUE ET PATHOGENIQUE

Les hydrates de carbone à la ménopause
et pendant les règles

Traitement par la Folliculine

Président : M. le Professeur M. LÉPER

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, Boulevard Saint-Germain

PARIS

—
1942



Le Doyen..... BAUDOUIN.

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIÈRE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
	PASTEUR-VALLÉRY-
	RADOT.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVI-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FIESSINGER.
Clinique médicale	N...
	N...
	N...
	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'en-	GUILLAIN.
céphale	LEMIERRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	N...
Clinique des maladies du système nerveux	GOSSET.
Clinique des maladies infectieuses	N...
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	VELTER.
	CHEVASSU.
Clinique ophtalmologique	COUVELAIRE.
Clinique urologique	N...
	LÉVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements	MOCQUOT.
	N...
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale	N...
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. VILLARET.
Clinique thérapeutique chirurgicale	TROISIER.
Clinique propédeutique	MATHIEU.
Clinique de la Tuberculose	N...
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	Clovis VINCENT.
Clinique de cardiologie	N...
Clinique de neuro-chirurgie	HAZARD.
Assistance Médico-sociale	N...
	OLIVIER.
Professeurs sans chaire	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE . . . Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY . . . Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON Justin. Hydrologie.
 BONNET . . . Bactériologie.
 BOULIN . . . Pathologie médicale.
 BROUET . . . Pathologie médicale.
 BULLIARD . . . Histologie.
 CACHERA . . . Pathologie médicale.
 CORDIER . . . Anatomie.
 COSTE. Pathologie médicale.
 COUVELAIRE Roger. Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY. Pathologie médicale.
 DEGRETZ (H.). Physique.
 DESOILLE . . . Médecine légale.
 DIGONNET . . . Obstétrique.
 DOGNON . . . Physique.
 FÈVRE . . . Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD . . . Parasitologie.
 GARCIN . . . Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pathologique.
 DE GENNES. . Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
 HAGUENAU. . Pathologie médicale.
 HALPHEN . . . Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON . . . Hygiène.
 LACOMME . . . Obstétrique.
 LANTUÉJOUL Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE . . . Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE . . . Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY . . Pharmacologie.
 MARCHAL . . . Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX. . Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET. . Pathologie médicale.
 MOUQUIN. . . Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÉNÈQUE . . . Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH. . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUÉNIOT. Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale.

MM.

LE LORIER . . . Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 VAUDESCAL. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
BRULÉ		GATELLIER.	
CHABROL		DE GAUDART	
CHEVALLIER ..		D'ALLAINES. .	
LAROCHE (G.) .		MOULONGUET. .	
LIAN		MOURE	
MOREAU		QUENU	
SÉZARY			

MM.	
VIGNES	} Clinique obstétricale.
ECALLE	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé...	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
N... ..	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Les sciences ont deux extrémités qui se touchent. La première est la pure ignorance naturelle où se trouvent tous les hommes en naissant. L'autre extrémité est celle où arrivent les grandes âmes, qui ayant parcouru tout ce que les hommes peuvent savoir, trouvent qu'ils ne savent rien et se rencontrent dans cette même ignorance d'où ils étaient partis. Mais c'est une ignorance savante qui se connaît. Ceux d'entre eux qui sont sortis de l'ignorance naturelle, et n'ont pu arriver à l'autre, ont quelque teinture de cette science suffisante et font les entendus. Ceux-là troublent le monde et jugent plus mal de tout que les autres.

PASCAL.

A MA FEMME

en témoignage d'un amour réciproque et en remerciement pour toute l'aide matérielle et morale qu'elle m'a apportée.

A MES PARENTS ET BEAUX-PARENTS

A MA TANTE

à qui je dois tout.

A MES MALADES

maîtres rudes et impartiaux.

A MES MAITRES

A M. le DOCTEUR BRAINE,
Chirurgien des Hôpitaux,
Directeur de l'Amphithéâtre d'Anatomie,
Membre de l'Académie de Chirurgie,
Maître en déontologie,

pour son enseignement paternel et savant, en témoignage de tout le respect et tout l'attachement que nous lui devons.

A M. le DOCTEUR MAY

Médecin des Hôpitaux

qui nous a donné ce sujet de thèse, pour l'enseignement clinique qu'il nous a dispensé et la sympathie dont il a bien voulu toujours entourer notre travail.

A M. le PROFESSEUR LOEPER

Professeur agrégé

Médecin des Hôpitaux, Membre de l'Académie de Médecine

*qui nous a fait l'honneur de bien vouloir accepter la
présidence de cette thèse, en témoignage de l'admi-
ration que nous a toujours inspiré la clarté et l'éten-
due de son enseignement clinique.*

A NOS JUGES

AU DOCTEUR AMEUILLE

Médecin de l'Hôpital Cochin

*qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de l'affec-
tion respectueuse que lui portent tous ceux qui eurent
l'honneur d'être ses externes.*

AU PROFESSEUR TROISIER

*en remerciement pour le temps trop court où nous
avons pu bénéficier de son enseignement.*

AU DOCTEUR BOLTANSKY

AU DOCTEUR RENDU

AU DOCTEUR LEMOINE

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE TROYES

Au DOCTEUR DAUPTAIN

Ancien Interne des Hôpitaux

Au DOCTEUR HUREZ

Ancien Interne des Hôpitaux

*de l'enseignement desquels nous n'avons pu profiter
que pendant un temps trop court. En remerciement
pour les conseils compétents et judicieux qu'ils nous
ont prodigués.*

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

L'apparition du diabète chez la femme à toutes les périodes de la vie génitale et particulièrement à la ménopause est une notion tellement banale que peu de spécialistes se sont intéressés à son observation. Certes, chacun a fait paraître une statistique démontrant la coïncidence du début de la maladie et des troubles critiques, et pareils travaux ne se comptent plus tant en France qu'à l'étranger.

C'était une notion banale, la pathogénie semblait devoir évidemment en être rapportée à la sénescence du sujet et si quelques thérapeutes avaient essayé la thérapeutique folliculinique dans le diabète, aucun ne semblait l'avoir fait en rapportant à une même cause de déséquilibre neurohormonal, la ménopause et le diabète.

Nous intéressant aux diabètes dits curables, nous avons déjà remarqué que ceux-ci étaient, en général, moins des diabètes vrais que des diabètes hypophysaires. La curiosité toujours en éveil de notre maître le docteur May, lui permit de nous signaler deux cas où le diabète vrai, physiologiquement prouvé, semblait avoir guéri. Les deux cas avaient débuté tous deux au cours d'une ménopause avancée.

Une étude plus générale et plus attentive des statistiques et des faits cliniques nous amena à penser que si en effet le diabète à début ménopausique était une banalité et évoluait dans le cadre du diabète d'une façon qui lui ôtait toute personnalité, il existait certains cas de diabète à évolution, à allure nosologique particulières, assez fortement individualisés pour que nous soyons tenté d'en faire, sinon une maladie spéciale, au moins une forme clinique assez différente que l'on pourrait appeler vraiment « diabète de la ménopause ».

Si ce diabète de la ménopause a une individualité particulière, celle-ci le rapproche du diabète hypophysaire de Young. Mais, même dans ce cadre nosologique, son mode de début, brutal au cours d'une ménopause avancée physiologique ou chirurgicale, son évolution le plus souvent bénigne, son traitement possible par la thérapeutique de folliculine à haute dose, thérapeutique récente et très discutée, son allure héréditaire dans tous les cas que nous avons pu relever, tout lui donne une allure particulière et en fait une forme clinique intéressante.

Intéressant, ce diabète nous a semblé l'être à plus d'un titre.

Forme clinique d'une maladie encore mal différenciée, à limites peu définies, le « pituitary diabetes », son étude nous permettra de préciser quelques points de clinique. L'étude de l'hypophyse et de ses sécrétions n'en est encore qu'à ses débuts. Au gré des chercheurs, de leurs tendances et de leurs découvertes, elle s'est étalée dans des directions divergentes et l'effort de synthèse qui permettra de regrouper toutes les découvertes récentes coûtera peut-être la vie à quelques hormones trop individualisées et qui n'ont peut-être d'existence réelle que par l'imperfection de nos moyens de recherche.

Les observations que nous avons pu réunir nous permettront de préciser quelques points de détail.

Maladie métabolique, déséquilibre neuro-endocrinien, il nous a semblé que peut-être elle nous permettrait d'éclaircir certaines notions encore un peu confuses sur les rapports entre l'hypophyse et les autres glandes endocrines d'une part,

entre l'hypophyse et le système neuro-végétatif d'autre part.

Enfin, maladie du métabolisme des hydrates de carbone, son étude clinique attentive apporte à la pathogénie des déséquilibres sucrés quelques points intéressants. Et un développement des théories, surrénales et

pancréatiques qui s'intègrent naturellement dans l'étude du diabète de la ménopause, nous a semblé pouvoir jeter quelques lumières sur la question encore très débattue de la pathogénie du diabète vrai.

Dans ce but, après avoir présenté nos observations encore inédites, repris quelques observations déjà publiées, nous avons essayé de classer les cas de diabète de la ménopause que nous proposons.

Reprenant tous les symptômes, nous avons tenté de les relier entre eux et d'en tirer le cadre nosologique de l'affection.

La notion d'individualité de ce diabète bien établie, nous en avons cherché la pathogénie et, reprenant les caractéristiques principales, nous avons été amenés à étudier d'abord la notion d'hérédité tant au cours du diabète vrai qu'au cours des affections hypophysaires. Puis la ménopause, dans les rapports qu'elle entraîne entre les ovaires et le pancréas d'une part, les autres glandes endocrines d'autre part; choisissant dans la description même de la ménopause, signe majeur de ce diabète, les faits qui nous semblent les plus aptes à déclencher un déséquilibre du métabolisme des hydrates de carbone, nous les étudierons successivement. C'est ainsi que nous discuterons le rôle hyperglycémiant de l'hyper, puis de l'hypo-folliculinisme, l'action de l'adrénaline et de l'hyper-sympathicotomie, le rôle de l'hyper-pituitarisme et sa traduction par l'hyper-gonadotropisme.

Reprenant les expérimentations physiologiques mettant en cause l'un ou l'autre de ces facteurs, nous nous livrerons à une discussion pathogénique et nous chercherons si, ce diabète étant pituitaire, il existe des probabilités et des preuves de cette origine. Nous croyons pouvoir prouver que le test de Kepinov du foie insuliné peut nous donner des résultats précis dans un cas semblable d'hyper-hypophysie.

Abandonnant la physiologie, nous chercherons dans la clinique des résultats parallèles et, étudiant les diverses

maladies entraînant une hyper-sympathicotomie et un hyper-pituitarisme, nous verrons qu'il existe toujours un trouble du sucre.

Enfin, diverses statistiques sur les états physiologiques de la femme, qui nous semblent les plus proches du diabète de la ménopause, nous donneront, quant à la glycémie, des résultats qu'il nous faudra interpréter. L'étude du sang de la femme pendant les règles, à la ménopause, nous montrera que, dans des cas bien définis, la glycémie s'élève en même temps que l'activité de l'hypophyse gonadotrope s'accroît.

Fort des données ainsi recueillies, nous croyons pouvoir émettre une théorie qui, non seulement tente d'expliquer le diabète de la ménopause, mais jette une lueur sur tout le mécanisme de l'équilibre des hydrates de carbone.

L'existence du diabète de la ménopause étant posée, il nous semble qu'une des meilleures preuves en est encore l'activité du traitement de sidération hypophysaire par la folliculine, traitement dont nous ferons l'histoire et dont nous apporterons les résultats, traitement d'ailleurs qui n'élimine pas les autres thérapeutiques que nous étudierons en dernier lieu.

OBSERVATION N° 1 (M^m Rev...)

*Observation présentée à la Société Médicale des Hôpitaux
le 7 novembre 1941*

Malade âgée de 62 ans, nous est envoyée par le service d'ophtalmologie qui a constaté des troubles rétinien apparus progressivement, une acuité visuelle réduite à 1/10° non améliorabile, d'origine vraisemblablement diabétique.

La malade se dit diabétique et nous ne trouvons à des examens répétés que des traces de sucre dans ses urines.

Nous essayons de reconstituer son histoire.

Sa mère est devenue diabétique à l'âge de 41 ans. Elle a présenté à cet âge une ménopause rapide avec des troubles fonctionnels suffisamment importants pour que ses filles en aient gardé le souvenir. Elle n'a pas vu de médecin, mais la triade polyphagie, polydypsie, polyurie est certaine, ainsi qu'une abondante glycosurie. Elle n'était pas obèse. Il ne semble pas qu'il y ait eu dans la famille des habitudes d'hygiène alimentaire particulière. On ne connaissait pas de diabète dans la famille antérieurement.

Notre malade était la troisième fille de cette diabétique. Sa sœur aînée, bouchère, a présenté elle aussi une ménopause précoce à 42 ans; d'apparition, semble-t-il, émotive au cours de la guerre 14-18. En même temps apparaissait un diabète vrai, authentifié par de nombreux examens de sang et d'urine. Un médecin institua un régime sans succès, puis un traitement à l'insuline. On ne dépasse jamais 80 unités, mais la glycosurie n'est jamais réduite et va en augmentant, malgré un régime très sévère, bien suivi paraît-il.

Cette malade est morte de complication pulmonaire il y a six ans.

La sœur cadette n'a pu être suivie. Elle a présenté elle aussi une ménopause précoce à 45 ans et peu après une glycosurie dont le chiffre n'a pu être précisé, mais qui aurait nécessité l'établissement d'un régime.

Notre malade, troisième fille de cette mère diabétique et d'un père mort tuberculeux, a présenté à l'âge de 6 ans une typhoïde, des bronchites fréquentes. Sa puberté tardive, à 16 ans et demi, a été d'emblée douloureuse — règles irrégulières avec retards, peu abondantes, améliorées vers l'époque de son mariage et peu après un accouchement normal. Elle n'a pas eu alors de glycosurie. Rougeole à 35 ans, suivie immédiatement d'une bronchopneumonie, qui réitère trois hivers de suite. Après la troisième pneumonie, à 39 ans, les règles deviennent

irrégulières, très abondantes, puis oligoménorrhéiques. Enfin aménorrhée, avec troubles vasomoteurs extrêmement importants: vertiges, bouffées de chaleur très intenses, rougeurs, prurit, etc. Elle part à la campagne et là, étonnée par une polydypsie et polyurie assez gênantes, elle fait examiner ses urines. On trouve 15 grammes de sucre par litre. Elle consulte un médecin qui découvre en même temps une tension à 15-10 et institue un régime. Pas de sucre, de farineux, de pommes de terre. La malade vit presque exclusivement de salades, de viande et de beurre.

Le sucre, qui avait diminué sans disparaître sous l'influence du régime, remonte et se maintient à 80 grammes avec augmentation des signes fonctionnels, surtout du prurit. Les bouffées de chaleur continuent à incommoder la malade. Celle-ci refuse tout traitement à l'insuline, ne voulant pas, dit-elle, « mourir comme sa sœur ».

La situation reste inchangée pendant dix ans. Des examens d'urine successifs montrent la présence de sucre dans la proportion de 80 à 120 grammes.

Vers l'âge de 50 ans, les bouffées de chaleur diminuent, les vertiges cessent et tout disparaîtrait s'il ne subsistait des troubles fonctionnels différents, d'artériosclérose avec tension élevée. Légère surdité transitoire, brouillard, mouches volantes, céphalée frontale, sensation de doigt mort.

En même temps, et la malade dit au fur et à mesure que les bouffées de chaleur disparaissaient, le sucre diminue dans les urines; bien que lassée, elle ne suit plus son régime. Elle espace les dosages et vers 1937 on ne trouve plus de sucre. Par contre, la sensation de faim persiste et, en 1940, alors que les repas sont moins bien réglés, elle présente quelques troubles d'hypoglycémie post prandiale. Au cours de l'exode, privée de nourriture pendant 12 heures, elle tombe même en syncope après quelques heures de vertiges et de contracture. Elle n'est tirée de cet état que par l'absorption de morceaux de sucre et d'une livre de figes.

Actuellement, en dehors de ses troubles visuels, la malade se plaint surtout de céphalée et de bourdonnements d'oreilles. La polydypsie et la polyurie sont disparues.

C'est une femme âgée, amaigrie, mais encore alerte. Sa tension est actuellement à 24-15. Les poumons sont normaux. Le cœur présente un souffle systolique de la base avec clangor du second bruit. La malade mange beaucoup et n'a aucun trouble digestif.

La malade est sympathicotonique.

Pouls normal : 52.

R O C, 9 9 11 11 9.

Sinus, 9 9 11 9 9.

Du point de vue diabète : polyphagie. La polydypsie a disparu, urines 1, 1.500 à 2 litres. A cinq examens successifs

nous avons trouvé une fois des traces de sucre, jamais d'albumine, jamais d'acétone. Trois glycémies ont oscillé entre 0,90, 1 gramme, 1 gr. 02.

Une glycémie faite par hasard sept heures après ingestion d'aliments, 0 gr. 56.

En résumé, cette malade présente une hérédité diabétique certaine. Elle a eu des troubles des règles. La ménopause très avancée a été suivie de troubles fonctionnels importants et de l'apparition d'un diabète. Celui-ci, après avoir résisté dix ans au régime, a diminué progressivement et est actuellement disparu depuis, semble-t-il, la disparition des troubles d'hyper-sympathicotomie de la ménopause.

OBSERVATION N° 2

Malade âgé de 37 ans, vient consulter pour diabète. La mère de la malade est morte diabétique sans que l'on puisse faire préciser les conditions d'apparition.

Elle a été réglée à 16 ans, règles normales, dans le temps, mais peu abondantes. Bien portante jusqu'à 33 ans, elle a eu six enfants, accouchements normaux sans sucre. Aussitôt après le sixième accouchement, difficile, les règles disparaissent et un syndrome de ménopause avec bouffées de chaleur intenses s'installe. Depuis l'âge de 34 ans, elle s'est aperçue qu'elle maigrissait, qu'elle devenait nerveuse, ses cheveux se sont mis à tomber. Un médecin consulté à cette période a pratiqué un métabolisme de base normal, mais aiguillé par la polydypsie et la polyurie il fit chercher le sucre dans l'urine qu'on dose à 90 gr. par jour avec traces d'acétone.

La glycosurie résistant au régime, on institue une thérapeutique insulinique. Malgré 80 unités d'insuline, le sucre monte jusqu'à 240 grammes par jour.

Depuis un an cette malade est suivie par un spécialiste. Les règles sont toujours absentes, le régime a été amélioré avec 60 unités d'insuline, le sucre reste aux environs de 190 gr., sans acétone. Il y a six mois, sur les instances de la malade, impressionnée par son aménorrhée, on fait de la folliculine, qui fait réapparaître un semblant de règles suivi immédiatement d'eczéma. Pendant deux mois, mieux-être certain, la malade reprend du poids, l'embonpoint est particulièrement marqué aux hanches et aux cuisses. Sur l'abdomen laissé intact par six grossesses, apparaissent des vergetures. Le sucre, qui était tombé à 90 grammes, remonte rapidement à 250 grammes, malgré l'insuline.

La malade entre à l'hôpital le 8 septembre. La glycémie est à 1 gr. 90. Le sucre à 230 grammes, traces d'acétone. On donne alors 60 unités d'insuline. La malade se plaint beaucoup de prurit vulvaire. Elle est toujours gênée par des bouffées de chaleur suivies d'une sudation abondante.

On arrête l'insuline, elle reçoit un régime de 50 grammes d'H. de C., qui n'améliore guère la glycosurie : 210 grammes.

Elle reçoit alors, à deux jours d'intervalle, cinq piqûres de 50.000 unités d'insuline. La glycémie tombe à 1 gr. 12, la glycosurie à 50 grammes et elle demande à sortir de l'hôpital.

Elle reçoit chez elle deux autres piqûres de Benzogynestryl et d'hormone gonadotrope et est très heureuse de voir ses règles réapparaître, malgré une reprise de l'eczéma. Mais elle ne reçoit que 10 unités d'insuline et après les règles une nécessité impérieuse oblige à cesser la folliculine. Quand elle revient nous voir quinze jours après, elle a 190 grammes de sucre et une forte dose d'acétone.

OBSERVATION N° 3

Malade âgée de 56 ans, est venue consulter pour prurit vulvaire apparu à la ménopause et résistant à toute thérapeutique symptomatique.

La malade a perdu sa mère jeune. On ne sait si elle était diabétique. Deux sœurs nettement plus âgées qu'elle sont mortes diabétiques. Elles l'étaient, nous dit-on, depuis toujours.

Là aussi la ménopause a été précoce et, semble-il, purement émotive. En 1915, la malade apprit brutalement la mort de son fils. Elle avait ses règles depuis deux jours. Elles furent brutalement arrêtées et ne réapparaissent plus.

Deux mois après environ, apparition de bouffées de chaleur avec sudation abondante, céphalées, causalgies. Peu de temps après, prurit vulvaire. Un médecin, attiré par ce symptôme, découvre à l'examen des urines 27 grammes de sucre par litre. Cette glycosurie réagit d'abord bien au régime puis reprend et au bout de six mois la glycosurie oscille entre 90 et 110 grammes par jour. La glycémie est à 1 gr. 50 et les examens se répètent pendant une dizaine d'années sans que la malade consente à un traitement plus énergique. La polyurie n'a jamais dépassé 2,5. La polyphagie et la polydypsie n'ont jamais été gênantes. Les règles ne sont jamais revenues. Les bouffées de chaleur ont persisté pendant six ans puis se sont calmées lentement.

Vers 1925-26, le sucre a commencé à diminuer dans les urines. Il est actuellement disparu et nous ne l'avons retrouvé à aucun examen. La glycémie est normale à 0 gr. 85, 0 gr. 90.

Mais un triangle d'hyperglycémie provoquée montre une intolérance au glucose et donne une surface de type nettement diabétique.

Le prurit vulvaire a cédé à trois injections de Benzogynestryl.

OBSERVATION N° 4

Femme de 42 ans. Cette femme, dont la mère est morte jeune, non diabétique, a présenté de tous temps des troubles des règles. Règles douloureuses, très abondantes, dès sa jeunesse. Elle s'est mariée à 21 ans et a eu, à 27 ans, une fille bien portante. Au cours de sa grossesse, une glycosurie précisée, mais peu importante, a été considérée comme banale. Elle n'a pas eu de maladie grave et, jusqu'à 40 ans, sa vie s'est déroulée calme et sans incident. A 40 ans, apparition d'une ménopause brutale, en un mois, sans prodromes, chez cette femme habituée à des pertes abondantes. Les signes sympathiques ont été très violents, bouffées de chaleur intenses, vertiges nécessitant l'arrêt du travail, sueurs abondantes. Un médecin, consulté, constate une tension artérielle à 18-12 et donne de la folliculine, qui atténue les symptômes.

Mais la malade maigrit, ne s'en étonne guère, puisque cet état de chose coïncide avec l'apparition des restrictions. Elle a continuellement faim et remarque qu'elle urine très souvent. Son amaigrissement s'aggrave, quand elle a perdu 12 kilos, elle va consulter à nouveau. A cette période, elle présentait un prurit génital intense et deux ulcérations sur la crête tibiale, suintantes et résistant à toute thérapeutique. On constate qu'elle urine 180 grammes de sucre par jour et qu'elle a 1 gr. 55 de glycémie. Une tentative de régime ne donne guère d'amélioration, la glycosurie augmente. A 350 grammes par jour, on commence à faire de l'insuline, 20 unités d'insuline ordinaire. Le sucre revient à 90, 95 grammes dans les urines, mais sans raison apparente, sans restriction, sans trouble du régime, il réapparaît à doses importantes, de 200 à 300 grammes, la glycémie monte à 2 grammes, l'amaigrissement est énorme et l'on constate la présence d'acétone. C'est à cette période que nous voyons la malade; son médecin était arrivé à 80 unités d'insuline sans grand résultat que la disparition de l'acétone,

Devant l'existence de ce diabète de la ménopause, nous essayons de diminuer l'insuline à 40 unités et nous faisons 50.000 unités de folliculine le premier jour, 100.000 les six jours suivants. L'acétone n'est pas reparu, la glycosurie est à 110 gr., la glycémie à 1 gr. 55.

Nous continuons la folliculine, 50.000 unités tous les deux jours et laissons repartir la malade, alors qu'elle urine 80 grammes de sucre par jour et que la glycémie est à 1 gr. 40. Elle fait à cette période 15 unités d'insuline.

Quelques jours après elle présente un écoulement sanglant qui dure trois jours, moins abondant que des règles ordinaires. Le régime de 60 grammes d'hydrate de carbone, 10 à 15 unités d'insuline, 50.000 unités de folliculine quatre fois par mois, entretiennent le diabète dans des proportions supportables. Le

mois suivant, l'écoulement sanguin est encore moins important. La malade a repris 4 kilos et se déclare très améliorée.

Nous la perdons de vue et croyons qu'elle continue son traitement quand on nous apprend que, faute de médicament, elle n'a pris ni insuline ni folliculine depuis 20 jours. Elle est entrée à l'hôpital dans le coma. La glycémie était à 2 grammes, l'acétone importante, 120 unités d'insuline la font sortir de ce coma. Mais la glycémie reste autour de 2 grammes, le lendemain elle reçoit 75 unités d'insuline et progressivement retombe dans un coma vigile avec agitation, cyanose, légère contracture. Elle reçoit encore 20 unités, mais le coma s'aggravant, le médecin d'urgence pense à une hypoglycémie, fait une glycémie et injecte 50 cm³ de sérum glycosé. La malade meurt avant qu'on apprenne que la glycémie était à 0 gr. 25.

La nécropsie n'a pu être faite.

OBSERVATION N° 5

Femme de 46 ans. Vient consulter pour prurit vulvaire intense. Elle présente une polyphagie et polydypsie assez importantes pour l'importuner. La polyurie est à 2 litres 700 à maximum nocturne, sucre est à 90 grammes par jour, la glycémie est de 1 gr. 50. Elle n'a jamais suivi de régime.

La puberté a été tardive, à 16 ans, mais depuis elle n'a guère présenté de troubles génitaux. Pas de maladie dans les antécédents; au maximum cette femme, qui a toujours exercé le métier de lingère, se plaint-elle d'engelures récidivant tous les hivers et d'un eczéma, au début eczéma d'eau, devenu chronique. Elle s'est mariée à l'âge de 22 ans et elle a eu deux enfants.

Dès sa première grossesse, à partir du troisième mois, on a remarqué une glycosurie qui n'a pas cédé au régime. La malade ne peut indiquer le chiffre de la glycosurie, mais il est de l'ordre de 20 grammes; la glycosurie a disparu dès l'accouchement. Prévenu, le médecin, à la seconde grossesse, survenue huit ans après, a surveillé les urines. Le sucre est apparu au troisième mois, il a atteint 25 grammes le sixième mois et s'est tenu à ce chiffre pendant deux mois. La glycémie n'a pas augmenté, 1 gr. 10. Accouchement prématuré au huitième mois, sans incident, d'un enfant pesant 2 kg. 750, qui est vivant et se porte bien. Puis la glycosurie a disparu, on a fait des dosages réguliers tous les six mois pendant quelques années sans déceler le moindre trouble.

La ménopause s'est installée à 44 ans, précédée d'une longue période d'un an avec troubles des règles classiques. Début par ménorrhagies abondantes, arrêt des règles, dérèglement, puis oligoménorrhée. Les troubles fonctionnels étaient extrêmement intenses et la malade s'est alitée pendant un mois, prise de vertiges et de sueurs profuses.

On a institué à l'époque un traitement de 50.000 unités mensuelles de Benzogynestryl, qui a amélioré les signes fonctionnels. Néanmoins, trois mois après le début de la ménopause, la malade a commencé à grossir et elle a remarqué dès cette époque une soif intense, qui est allée en s'intensifiant. On n'a pas fait de dosage de sucre. Six mois après la ménopause, le prurit s'est installé et nous la voyons un an et demi après, elle n'a pas vu de médecin depuis un an.

Ne pensant pas à l'origine ménopausique de ce diabète, nous cherchons d'abord la tolérance aux hydrates de carbone. La glycosurie ne cède pratiquement pas au régime, même sévère; puis la malade présente une diabétide de la face interne de la jambe gauche, celle-ci s'infecte et brutalement on se trouve devant une glycosurie à 120 grammes et une glycémie à 1 gr. 80. Il faut 50 unités journalières d'insuline pour que le sucre revienne à 50 grammes dans les urines.

On instiue alors le traitement de folliculine, 50.000 unités internationales le 4^e jour, 100.000 les six jours suivants, puis tous les deux jours pendant la semaine qui suit; on diminue l'insuline jusqu'à 15 unités par jour. Le sucre dans les urines n'existe plus qu'à l'état de traces. La glycémie retombe à 1 gr. 15. On cesse complètement l'insuline et on fait dans le mois qui suit une piqûre de 50.000 unités de folliculine par semaine. Mais le sucre réapparaît et la malade doit se faire 10 à 15 unités d'insuline par jour.

Elle suit ce traitement depuis quatre mois et jamais un dosage de glycosurie n'a été positif depuis. Son régime est actuellement à 80 grammes d'hydrates de carbone par jour.

OBSERVATION N° 6

M^{me} T..., 52 ans; elle est soignée depuis dix ans pour un diabète et son médecin nous l'envoie, trouvant à son évolution une allure inhabituelle. La mère de cette malade est morte jeune. Sa grand-mère était diabétique. Elle a présenté dès sa puberté des troubles des règles, retards, irrégularités, douleurs, que rien n'a pu améliorer et qui n'ont commencé à cesser qu'après une première grossesse tardive, quatre ans après son mariage, à 32 ans. L'enfant est venu à terme après une grossesse normale et, depuis, les règles ont été plus abondantes et plus régulières, mais toujours douloureuses. Elle a eu un autre enfant sans incident et peu de temps après, à 40 ans, elle a commencé à présenter les troubles pré-ménopausiques classiques. Après une période d'un an environ, des pertes extrêmement abondantes, des métrorragies qui ont fait pratiquer une biopsie négative, elle a eu quelques périodes d'aménorrhée puis, à 42 ans, la ménopause définitive s'est installée. Deux mois après environ, elle retourne consulter son médecin pour qu'il la débarrasse de ses bouffées de chaleur incommodantes, quatre à cinq par jour, très intenses, parfois syncopales avec vertiges. Dès cette période, elle signale qu'elle boit beaucoup et qu'elle

urine beaucoup. La légère glycosurie à 15 grammes par jour constatée est mise sur le compte de la ménopause et on la traite par voie buccale par poudre d'ovaires, passiflorine, extrait de marron d'Inde, sans résultat appréciable. Les troubles fonctionnels persistent, elle grossit, prend 6 kilos dans l'année, mange, boit beaucoup et devient extrêmement nerveuse et irritable.

Devant la persistance de la polyurie, on pratique un nouveau dosage qui décele 75 grammes de sucre par jour, la glycémie est à 1 gr. 20. Un régime assez peu strict et mal suivi amène bien une amélioration passagère, mais bientôt il y a de nouveau 90 grammes de sucre dans les urines journalières. Cet état persiste un an environ, pendant lequel on essaie divers anti-diabétiques sans amélioration, mais sans aggravation. Les bouffées de chaleur, les sueurs sont moins intenses. On ne pratique pas de glycémie.

A la fin de cette année, deuxième de la maladie, notre malade fait une pneumonie d'allure grave, avec grosse température pendant dix jours, mais suivie de la crise classique et, à la grande surprise du médecin, on ne découvre plus dans les urines que quelques traces de sucre. Mais, petit à petit, l'état antérieur se rétablit et, au bout de trois mois environ, on constate de nouveau 120 grammes dans les urines, 1 gr. 55 dans le sang, et on se décide à recourir à l'insuline; il faut d'emblée 80 unités pour ramener la glycosurie à 1 gr., puis on doit rapidement monter à 100, 110 unités journalières. Mais cette dose est sujette à des variations importantes et selon le besoin la malade s'injecte par jour de 40 à 100 unités. Pendant cette période de six ans, elle a présenté deux comas, dont l'un par privation d'insuline était certainement diabétique.

Puis la dose nécessaire d'insuline a progressivement diminué et la malade ne fait plus régulièrement que 40 unités, qu'elle double quelquefois quand s'en présente le besoin, il n'y a jamais d'acétone, mais le sucre varie dans les urines de 40 à 150 grammes par jour.

Au moment où nous la voyons, c'est une femme de 52 ans, 1 m. 67, 69 kilos, bien conservée, elle est d'allure floride et se plaint même d'avoir encore pris du poids, elle ne porte pas son âge. A part ce diabète, elle signale une sensibilité au froid avec engelures aux mains et aux pieds. Elle présente une adiposité des hanches et du bassin avec vergetures, datant, dit-elle, de sa deuxième grossesse. Elle n'a aucun autre trouble somatique. T. A. 12-5 1/2, pouls 72. R. O. C. 10-10-9-10. Elle signale des palpitations à l'effort et surtout à l'émotion. Elle a actuellement une glycosurie à 50 grammes par jour, une glycémie à 1 gr. 40, le triangle d'hyperglycémie s'étale sur 4 heures 1/2.

On supprime l'insuline et on institue le traitement déjà indiqué, 50.000 unités de folliculine, 100.000 les jours suivants. Le sucre monte rapidement à 175 grammes jusqu'au quatrième jour, où il se stabilise. On commence à reprendre dix jours 20 unités d'insuline, en même temps on fait 100.000 unités de

folliculine tous les deux jours, puis une fois par semaine à partir de la troisième semaine, la glycosurie, qui avait commencé à diminuer rapidement, d'abord de 175 à 40, puis lentement, disparaît et on ne trouve plus que des traces, mais la glycémie reste aux alentours de 1 gr. 25, le triangle d'hyperglycémie a toujours une allure nettement diabétique.

Le traitement continue depuis cinq mois, 20 unités d'insuline par jour, 50.000 unités de folliculine par semaine; il n'y a pas de glycosurie.

OBSERVATION N° 7

Nous croyons pouvoir rapprocher des cas sus-décrits celui que publiaient Glen et Eaton dans le *Quarterly Journal of Medic.*

Il s'agit d'une malade qui, aussitôt après la castration chirurgicale, a présenté un diabète insulino-résistant très amélioré par la folliculine.

Cette femme, mariée, était mère de six enfants bien portants. Sa mère et sa sœur aînée étaient diabétiques. L'histoire clinique de la mère est inconnue, mais le diabète de la sœur avait peu répondu à de faibles doses d'insuline. La malade entre à l'hôpital à l'âge de 38 ans. C'est alors une femme de forte constitution, pesant 70 kilos.

En 1929, elle a subi une histérectomie subtotale et un an après, en la mettant en observation pour l'opérer d'adhérences, on découvre pour la première fois du sucre dans les urines. A l'interrogatoire, la malade reconnaît alors une soif intense, de la polyurie avec brûlure à la miction, le tout depuis quelques semaines. On la met au régime : 90 grammes d'H. de C. équilibrés par 90 unités d'insuline. Jusqu'en 1933 le sucre est peu abondant, mais on doit arriver à 180 unités d'insuline. Il n'y a pas d'acétonurie, les signes fonctionnels persistent et surtout les bouffées de chaleur. Les années suivantes, on doit monter à 195, puis 225 unités. En 1936, à la suite d'une légère intervention, elle doit entrer à l'hôpital et on arrête l'insuline. Au bout de deux jours, apparition d'acétone. En 1936, la malade tente de se suicider et elle prend 400 unités d'insuline sans en être très incommodée. Légère nausée, pas de coma.

A la fin de 1936, elle en est arrivée à 1.050 unités d'insuline par jour. Les injections sont très douloureuses et elle ne les fait pas régulièrement. A l'hôpital, on tente alors la thérapeutique folliculinique. On lui donne régulièrement 10.000 unités de dihydroxyoestrine. Le sucre baisse sans disparaître, l'acétone disparaît et surtout la courbe de sensibilité aux hydrates de carbone est très diminuée. Après 50 grammes de glucose, la montée en flèche à 450 s'abaisse à 250. En même temps le prurit disparaît et on continue la folliculine pendant huit

jours, en arrêtant l'insuline. La malade sort de l'hôpital. Elle rentre deux mois après dans un coma diabétique, dont rien n'a pu la faire sortir. Pendant ces deux mois elle n'a suivi aucune thérapeutique.

Si les cas précédents ont été étudiés de plus près et sont tous semblables par quelques points que nous tenterons d'étayer en faisceau dans un autre chapitre, la littérature médicale française et étrangère, sans être très fournie, nous donne un certain nombre d'exemples de ce que nous appelons diabète de la ménopause.

En France, nous trouvons, signalés dans une communication de Rathery et Rudolf, à la Société Médicale des Hôpitaux, trois cas de diabète nettement améliorés par la folliculine. Ces trois cas sont publiés parmi d'autres, auxquels la thérapeutique œstrogénique n'a apporté aucune amélioration.

Plus récemment, Gessler, dans un article de la *Presse Médicale*, s'intéresse de nouveau à la thérapeutique folliculinique du diabète et parmi les cas qu'il rapporte, deux au moins ont débuté à la ménopause et ceux-là seuls ont été améliorés par la folliculine.

1° Femme de 50 ans, devenue diabétique à la ménopause à 44 ans. On équilibre sa glycosurie avec 30 unités insuline P. Z. On la laisse pendant onze jours sans insuline et la glycémie à jeun augmente beaucoup. Pendant la période suivante, on donne trois doses de 1 mmgr. d'œstradiol sans effet sur la glycémie, puis 2 mmgr. sans effet, puis six fois 5 mmgr. La glycémie, qui était montée à 2 gr. 30, est retombée à 1 gr. 78. Mais on abandonne le traitement et la glycémie remonte.

2° Femme de 62 ans dont le diabète a commencé trois mois après la ménopause. Il faut 35 unités insuline P. Z. On la laisse quatorze jours sans insuline et la glycémie est à 2 gr. 67. On fait une série de 22 piqûres I. M. de 5 mmgr. d'œstradiol. La glycémie diminue à 1 gr. 40 et

GLEN et EATON. — *Quarterly Journal of Medicine*, Un cas de diabète grave après ovariectomie, 1931, 271.

RATHERY et RUDOLF. — C. R. Soc. Méd. Hôp., 11 mai 1928, 741.

GESSLER. — *Presse Médicale*, 5 oct. 1940.

reste basse dix jours après. Puis elle augmente jusqu'à 2 gr. 40. On reprend la folliculine. L'état général s'améliore, une arthrite du genou climatérique est très améliorée.

Le 60^e jour, apparition d'une métrorragie de dix jours.

Le 73^e jour, on fait deux fois 5 mmgr. par semaine. La glycémie est à 1 gr. 40.

On doit arrêter le traitement et la glycémie remonte à 2 gr. 63. Elle redescendra une fois à 1 gr. 70.

Enfin, ce sont Guy Laroche et Huet qui, étudiant les diverses maladies succédant à la ménopause, publient, dans le *Bulletin* de la Société d'Electrothérapie, trois cas de diabète débutant à la ménopause et nettement améliorés par une irradiation de l'hypophyse.

A l'étranger, certains cas de diabète débutant à la ménopause, évoluant capricieusement et réagissant bien à l'œstrin, ont été aussi remarqués et publiés.

Aux Etats-Unis, c'est Nelson qui, après avoir constaté l'amélioration par la folliculine du diabète d'une femme débutant à l'ovariectomie, tente la preuve physiologique sur le chien dépancréaté, sans un succès considérable. Collins, Slo Blodkin, relatent eux aussi sept cas de diabète, dont deux seulement furent améliorés par la folliculine et ces deux cas débutaient à la ménopause par des bouffées de chaleur extrêmement intenses.

Lucke, en 1934, publie dans le *Zentschrift für Interne Medizin*, plusieurs cas de diabète parmi lesquels nous relevons surtout celui d'une femme, de famille diabétique, dont le diabète débute après une ménopause nettement avancée.

Un an plus tard, Julius Springer, ayant réuni de nouvelles observations, reprend la série de Lucke, puis Wilder et Wilbur, en 1935, publient quelques cas où le dia-

HUET. — *Soc. Fr. d'Electrothérapie*, 1937, 16 mars, 25 mai.

NELSON. — *Endocrinology*, 1936, 20, 473.

COLLINS. — *Journ. Am. Med. Soc.*, 106, 678, 1936.

LUCKE. — *Zent. f. Int. Med.*, 1933, 106.

WILDER et WILBUR. — *Arch. Int. Med.*, févr. 1937.

CANANO. — *Il Policlinico*, Rome, 1936, 1099.

bête semble en rapport direct avec un trouble des règles et particulièrement de la ménopause, et en tirent une explication pathogénique d'ailleurs discutable.

C'est en Italie et dans les pays latins que l'attention des cliniciens est attirée, surtout par les troubles du métabolisme sucré au cours de la ménopause.

Parmi une bibliographie assez importante, nous relevons le cas décrit par Camano.

Il s'agit d'une femme bien réglée, dont la mère est devenue diabétique à 38 ans. Vers 37 ans les règles, après une période d'hyperactivité, disparaissent et presque aussitôt après s'installe un diabète d'abord normal avec glycémie à 1 gr. 80 et sucre à 180 grammes, qui réagit très mal au régime. En même temps, prurit vulvaire et bouffées de chaleur extrêmement gênants. Le diabète prend rapidement une allure consomptive avec apparition d'acétone et on institue un traitement à l'insuline qui améliore légèrement le diabète mais ne diminue guère la glycosurie. Par contre, les bouffées de chaleur cessent et les règles réapparaissent; au bout de deux ans les règles cessent à nouveau, le diabète augmente et la malade meurt dans un coma dont rien ne peut la tirer.

Retenons aussi l'observation qu'Imparato publie dans la *Riforma Medica*, 30 mars 1931 :

C'est une malade de 40 ans qui, après une émotion pendant ses règles, voit s'installer brutalement une aménorrhée avec gros troubles sympathiques; peu de temps après on remarque, au cours d'un examen systématique, une glycosurie à 90 grammes par jour, qui va croître pendant deux ans jusqu'à 210 grammes, la glycémie oscille suivant le traitement entre 1 gr. 80 et 2 gr. 10. L'insuline ne semblait pas avoir d'action certaine, l'auteur suivant en cela l'impulsion thérapeutique italienne, institue une radiothérapie hypophysaire et ovarienne qui fait peu à peu cesser les signes fonctionnels puis diminuer le diabète.

Sans vouloir multiplier les observations et les citations, remarquons que tous les auteurs qui se sont inté-

ressés soit au diabète, soit à la ménopause, ont remarqué les mêmes faits. L'apparition fréquente du diabète au décours ou peu après cette période critique que nous appelons ménopause, est un fait avéré. Les statistiques en font foi.

Ne citons que la thèse de Kinberg (Paris 1935) qui contient la statistique du service de notre regretté maître, le professeur Rathery :

Sur 472 cas de diabète observés chez la femme, on en a vu débiter 20 pendant et 86 immédiatement après la ménopause. 19 cas ont débuté à un âge variable, après ménopause artificielle. Soit 1/4 des cas dont le début est en rapport certain avec l'âge critique. La thèse de Kinberg est plus démonstrative encore, mais il tient compte d'un délai de huit ans après la ménopause, délai peut-être un peu long.

Soit :

Pendant la ménopause, 20 cas, 10 % graves;

Après la ménopause, 86 cas, 3 à 4 % graves;

Après ménopause artificielle, 14 cas, 4 graves.

Si Joslin, dans le traitement du diabète, ne donne pas de pourcentage exact, il reconnaît que chez la femme 50 % au moins des cas de diabète débiter à une période de trouble des règles ou à l'âge critique.

Remarquons d'ailleurs que Joslin ne compte là que les diabètes certains et il indique un pourcentage assez faible de cas graves. Il note plus loin que la catégorie qu'il appelle « potential diabet » est le plus souvent différenciée au moment de la ménopause.

C'est ce qui rapproche sa statistique de celle de Maranon qui, sur 735 cas étudiés, note l'apparition du diabète à l'âge critique dans 69 % des cas; parmi ceux-ci, la plupart sont des diabètes bénins, seulement 4 % de cas graves.

KINBERG. — *Thèse Paris*, 1935.

JOSLIN. — *Le traitement du diabète*, 1936.

MARANON. — *L'âge critique*, Alcan, Paris, 1934.

FALTA. — *Le diabète sucré*, 1936.

ARRIAS VALLEJO. — *Arch. di Med. Cir. e. Spe.*, 5 mai 1934.

Falta considère dans sa monographie parue en 1936 que 60 % des cas de diabète observés (10.000 environ) débutent chez la femme à l'âge critique.

Enfin, Arias Vallejo publie une statistique encore plus concluante. Sur 100 cas de diabète observés, 86 sont concomittants à un trouble fonctionnel de l'ovaire;

12 au cours d'une aménorrhée passagère, les règles reprennent par le traitement à l'insuline, mais il y a eu pendant quelque temps des bouffées de chaleur;

19 sont apparus après castration et ménopause artificielle;

48 après ménopause normale.

Il est certes bien évident que, parmi tous les diabètes relevés dans ces statistiques, la grosse majorité sont des diabètes banaux. Joslin indique d'ailleurs à la fin de la sienne qu'à son avis si le diabète débute en général à l'âge critique, c'est que celui-ci se situe de 45 à 50 ans, date d'apparition du diabète chez l'homme également. De sorte qu'il n'y aurait là que pure coïncidence. Certes nous ne nions pas cette évidence, et reconnaissons bien volontiers qu'il n'y a souvent aucun rapport de cause à effet entre le diabète et la ménopause.

Mais, cependant, pouvons-nous toujours parler de coïncidence? Coïncidence quand le diabète débute régulièrement deux mois après une ménopause normale? Coïncidence quand il succède à une ménopause émotive nettement avancée? Coïncidence quand le phénomène déclencheur est bien évidemment une castration chirurgicale? Il serait peut-être abusif de l'affirmer... C'est en tout cas une solution de facilité à laquelle nous nous refusons.

Il existe, et les quelques observations que nous avançons en sont la preuve, un diabète particulier, déclenché à la ménopause par un phénomène que nous tenterons plus tard d'élucider. Ce diabète est d'une part un diabète vrai, d'autre part il présente des particularités d'apparition, d'évolution, de thérapeutique qui lui don-

nent une place à part dans la nosologie de cette affection. Est-ce un diabète?

Sans remonter à Arétée, qui avait surtout remarqué la coïncidence de la polydypsie et de la polyurie, ni à Gallien pour qui seul la triade polyphagie, polydypsie, polyurie faisait le diagnostic, nous pouvons dire que la première définition exacte de la maladie fut donnée par l'extraordinaire Paracelce :

« Le sang renferme un produit anormal salin qui, agissant sur les reins, amène la polyurie, et l'urine évaporée laisse déposer le produit. »

Il suffisait que Thomas Willis découvrit que ce produit salin était le sucre pour que nous puissions, passant sur tous les théoriciens du diabète, affirmer avec Joslin :

« Le diabète est une **maladie** caractérisée par une augmentation du sucre dans le sang et par l'excrétion du **sucre urinaire**. »

Le même Joslin dit ailleurs :

« Tout malade qui présente à des examens successifs une glycosurie non améliorable par l'hygiène alimentaire, peut être à bon droit appelé diabétique. »

Or, toutes nos malades ont présenté pendant une période d'au moins dix ans une glycosurie jamais inférieure à 80 grammes par jour, leur glycémie, chaque fois qu'elle a été pratiquée, a été supérieure à 1 gr. 50, toutes se sont plaintes de polyphagie, de polydypsie, de polyurie et de prurit.

Tous signes qui nous permettent d'éliminer une polyurie alimentaire, ou un de ces états paradiabétiques dont nul ne peut d'ailleurs fixer la limite nosologique exacte. La glycémie nous permet, d'autre part, de ne pas croire à la possibilité d'un diabète rénal. Les autres glycosuries non diabétiques sont tellement rares qu'il faudrait une coïncidence étonnante pour en réunir en peu de temps autant d'observations.

Nous sommes certainement en présence d'un diabète. Et il nous a semblé que ce diabète offrait des particularités telles qu'il méritait d'être individualisé.

Reprenons en quelques mots les lignes générales des observations présentées.

1° Avant toutes choses, nous remarquons la date d'apparition et, pour être plus exact, la date d'apparition physiologique. Le diabète a toujours succédé à une ménopause rarement normale.

2° Le caractère héréditaire se retrouve toujours facilement dans l'anamnèse, toutes les malades appartiennent à des familles diabétiques.

3° La ménopause s'est toujours accompagnée de signes fonctionnels importants de type hypersympathicotonique.

4° L'évolution a été le plus souvent bénigne et si l'on peut parler de diabète curable, celui de M^{me} Rev... ou de M^{me} A... rentre dans cette catégorie.

5° Le traitement classique par le régime ou par l'insuline est à peu près sans effet.

6° Le traitement par la folliculine a toujours amélioré les malades.

7° L'irradiation hypophysaire, chaque fois qu'elle a été tentée, l'a été avec succès.

Le diabète de la ménopause type est en effet le suivant :

Dans une famille diabétique, où les femmes particulièrement semblent héréditairement atteintes, on remarque qu'une fille, sans présenter de glycosurie, a une puberté tardive, des troubles des règles, surtout oligoménorrhée. Si aucune mesure d'hygiène prophylactique n'est prise, peu de temps après une ménopause volontaire ou accidentelle, ou normale, mais toujours avancée, se déclare une glycosurie. Elle est peu importante et comme elle coïncide avec des bouffées de chaleur importantes, des troubles fonctionnels intenses, on la considère comme une glycosurie banale de la ménopause. Mais le régime n'y fait rien, elle est rebelle au traitement habituel. La glycosurie augmente, la glycémie est très nettement au-dessus de la normale. C'est un diabète vrai avec polyphagie, polydypsie, hyperglycémie.

Le tableau jusque là constant peut prendre ensuite

deux allures différentes, suivant qu'on a affaire à la forme grave ou à la forme bénigne.

Grave, ce diabète est rigoureusement insulino-résistant. Malgré le régime, malgré des doses parfois énormes d'insuline, la dénutrition s'intensifie. Rien n'arrête la montée en flèche de l'hyperglycémie. Et bientôt c'est l'apparition de l'acétone qui indique la fin prochaine dans un coma dont rien ne peut faire sortir la malade.

Bénin, c'est la moins tragique des maladies. Certes la glycosurie peut être importante, la glycémie peut être élevée, mais jamais on ne verra s'installer la dénutrition. La malade, gênée par son hypersympathicotomie, par ses bouffées de chaleur, ses sueurs nocturnes, ses palpitations, son prurit, le sera beaucoup moins par la triade diabétique, pourtant existante. Ce qu'elle remarquera surtout dans le déclin de l'affection, c'est la disparition des troubles fonctionnels de la ménopause. Ceux-ci dureront certes beaucoup plus que normalement, mais au bout de six, sept, huit ans ils commenceront à disparaître et lentement, mais sûrement, hyperglycémie et glycosurie disparaîtront avec eux.

Il n'en subsistera rien qu'une sensibilité plus grande au sucre, des tests certains d'état diabétique. Mais, de son point de vue, qui est important, la malade sera guérie définitivement, sans rechute.

Combien différents certes sont ces deux tableaux, aux deux extrêmes de cette gamme si étendue, si variable du diabète sucré, qui va de la simple glycosurie d'allure alimentaire, au diabète consomptif, le plus souvent mortel ! Combien opposés dans leur développement et dans leur pronostic ! Néanmoins, certaines particularités nous permettent de les rattacher à la même lignée nosologique, d'affirmer leur étroite parenté.

Ce faisceau de liens nous est donné par la thérapeutique. Preuve négative d'abord ; les deux formes réagissent aussi mal au régime, résistent tout autant à l'insuline. Preuve positive surtout, sur laquelle nous reviendrons, la seule thérapeutique efficace est anti-hypophysaire. Plus exactement, elles réagissent toutes

deux à toute une série de thérapeutiques du même type. Que, comme Turiaf, on se serve du testostérone, ou que, comme Nelson, Holzer, Gessner, on injecte de la folliculine, que comme Imperato on fasse de la diathermie ovarienne, ou que, suivant l'école italienne, on irradie l'hypophyse, il semble bien que l'on fasse mouvoir par des leviers différents toute une chaîne de moteurs neuro-hormonaux sur lesquels nous reviendrons en détail dans un chapitre suivant.

Voilà donc décrite une forme de diabète assez particulière, le diabète de la ménopause, où nous relevons entre autres singularités, la notion d'hérédité, la date d'apparition, l'évolution souvent bénigne, la thérapeutique assez inhabituelle.

Etudiant en détail ces quatre points, nous allons essayer de donner une personnalité plus accusée à ce type de maladie, et tenter une explication pathogénique que nous appuierons au fur et à mesure sur des preuves physiologiques et sur des examens et statistiques cliniques.

L'HEREDITE

Toutes les observations que nous avons pu relever du diabète de la ménopause insistent sur le caractère héréditaire de l'affection. Certes, nous ne pouvons considérer ce fait comme particulier à cette forme de diabète. Affirmée pour la première fois par Rondelet, de Montpellier, en 1628, la théorie de l'hérédité du diabète, après avoir été soutenue avec enthousiasme par Mossler, Flint, Roberts, Faundell, Parny, au XIX^e siècle, a subi les vicissitudes diverses. D'une manière générale les Anglo-Saxons la considèrent comme inéluctable au point que Joslin peut commencer un livre par : Le diabète est une maladie héréditaire... Par contre, cette théorie ne semble pas encore acceptée unanimement en France. De toute façon, il ne saurait être un élément pathognomonique de la forme du diabète que nous nous efforçons de délimiter.

Tous les spécialistes, en se basant sur des faits cliniques certains, reconnaissent à toutes les sortes de diabète un caractère héréditaire nettement récessif. Qu'il nous suffise de rappeler la thèse de Donnevitch, à Lausanne, qui, en 1916, établissait déjà que les lois de Mandel devaient pouvoir s'appliquer au diabète. Les toutes dernières statistiques, surtout américaines, qui disposent de moyens de prospection incomparablement plus puissants que les nôtres, semblent lui donner raison. Le pourcentage habituel de 30 % est, en effet, loin de reproduire l'étendue réelle de l'hérédité. Les pourcentages (1) vont croissant, au fur et à mesure que l'interrogatoire se fait plus facile, que l'anamnèse s'ouvre, que les statistiques s'étalent en profondeur. La multitude des diabètes latents décelés par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, toutes les formes de la maladie classées par Joslin, dans la catégorie de « Potential Diabet » et qui sont actuellement plus connues, l'apparition tardive

de bon nombre de diabètes épargnant des collatéraux morts jeunes, tout nous rapproche des chiffres mandé-
liens. Et il est bien vraisemblable qu'avec un interroga-
toire parfait, une anamnèse aidée par de nombreux do-
cuments, une étude systématique de la sensibilité au glu-
cose, nous pourrions affirmer que non seulement cer-
tains diabètes, comme celui des obèses, celui de la ménopau-
se, mais toutes les formes sont parfaitement hérédi-
taires.

C'est d'ailleurs ce que prouve la physiologie. L'expé-
rience trop peu connue de Cammidge et Howard est, en
effet, concluante. Sur 100 souris rendues diabétiques et
entretenues à l'insuline, les auteurs ont étudié la descen-
dance pendant plusieurs générations. La transmission
de l'hyperglycémie obéit exactement aux lois de Mendel.
Elle se conduit comme un caractère récessif dans les
croisements entre souris normales et souris diabétiques.

C'est d'ailleurs à peu près ce que Müller est arrivé à
trouver en clinique même, en étudiant les statistiques de
compagnies d'assurances. Sur environ 600 diabétiques,
il est arrivé à retrouver des antécédents héréditaires
chez 70 % des malades et il spécifie que :

Chez 10 %, les parents n'étaient pas diabétiques, mais
il y avait des diabétiques dans la famille.

Chez 26 %, un des parents était diabétique.

Chez 32 %, les deux l'étaient.

Il nous semble bien démontré que le caractère hérédi-
taire est, sinon certain, au moins extrêmement fréquent
dans tous les diabètes. Voilà qui ne va en rien à l'en-

(1) DONNEVITCH. — *Thèse Lausanne*, 1915, 1/3 des cas.

PARDE. — *Thèse Montpellier*.

PINCESS et WHITE. — *Am. Journ. Med. Ass.*, 782, 1934. 50 %
des cas.

JOSLIN. — *Traitement du diabète*, 50 % des cas

STEINER. — *Deut. Arch. für Kli. Med.*, 9 mars 1936, 495, 1/3 des
cas.

WHITE et JOSLIN. — *J. of Am. Med. As.*, 24 juillet 1934, 55 %
des cas.

MULLER. — *Med. Kli.*, 277, 1935. 1/3 des cas.

GROTE. — *Med. Kli. Woch.*, 9 févr. 1934.

CAMMIDGE et HOWARD. — *Lancet*, 293, 1934.

contre de notre thèse de l'individualité du diabète de la ménopause, car nous pouvons affirmer que, d'une part, on le retrouve toujours dans ce cas et que, d'autre part, ce caractère primordial est indispensable pour le déclenchement d'un diabète à la ménopause.

LA MENOPAUSE

Il semble bien que ce qui donne à la description de cette forme particulière du diabète son individualité ce sont autant les caractéristiques cliniques de la maladie elle-même, caractères que nous avons déjà exposés, que sa localisation dans le temps. Et, plus particulièrement dans le temps physiologique de la femme. Ce n'est pas la maladie d'un âge, une maladie de la cinquantaine, mais bien celle d'un état physiologique normal ou accidentel, que le public avait appelé d'une expression plus exacte que le terme médical, l'âge critique. Et cela nous amène à résumer en étudiant de plus près quelques détails, en précisant quelques faits importants, les notions généralement admises sur la ménopause.

Rivoire la définit exactement :

« Après trente ans environ de fonctionnement régulier, l'ovaire, vers l'âge de 45 ans, cesse progressivement son activité, c'est la ménopause, période caractérisée par une série de changements importants dans les sécrétions hormonales génitohypophysaires ». Elle n'est pas seulement constituée par l'arrêt des menstruations, mais par l'ensemble des modifications biologiques et cliniques qui la précèdent et la suivent.

Nous passerons rapidement sur les signes cliniques universellement connus et admis, pour nous arrêter plus longuement sur les recherches physiologiques de ces dernières années et sur quelques points spéciaux qui pourront éclairer notre opinion sur le problème du diabète de la ménopause.

RIVOIRE. — *Nouvelles acquisitions d'hormonologie*, Paris, 1937.

Guy LAROCHE. — *Semaine des Hôpitaux*, 15 oct. 138.

SAINTON-SIMONNET-BROUHA. — Paris, 1937.

Après des troubles de la régulation et de l'abondance des règles qui peuvent durer des mois ou des années, la ménopause s'installe le plus souvent vers 45 ans. En même temps que cessent les règles, s'installe un syndrome clinique plus ou moins complet d'hypersympathicotonie. La femme se plaint de palpitations, de fourmillements dans la tête et dans les membres, de céphalée, de vertiges, mais surtout de bouffées de chaleur absolument pathognomoniques. Des pieds à la tête, ou plus souvent de la poitrine à la tête, monte une impression de chaleur, de congestion intense, avec rougeur, en même temps une sensation d'éblouissement, de fourmillement, de vertige, allant jusqu'à la perte de connaissance. L'accès se termine en quelques minutes, par une sudation intense. Plus rares sont les accès de tachycardie grave, mais bien souvent on constate une élévation des deux chiffres de la T. A., surtout de la maxima, caractérisée surtout par une instabilité vaso-motrice avec élévations paroxystiques importantes. On observe souvent des accès de cellulite, surtout chez les femmes un peu grasses, le prurit vulvaire qui, dans certaines ménopauses, peut aller jusqu'au kaurosos vulva. L'obésité simple, localisée aux fesses, à l'abdomen, aux hanches, est parfois douloureuse mais, surtout concomitante aux bouffées de chaleur, s'installe une hypertonie sympathique extériorisée par une hyperémotivité et tout un état nerveux, toute une série de troubles, allant des impatiences simples aux crises de nerf.

Ce syndrome complexe relève de toute une série de déséquilibres endocriniens, encore les troubles que nous venons de décrire sont-ils normaux et en quelque sorte physiologiques, mais les déséquilibres temporaires qui surviennent à cette période de la vie peuvent mal influencer certains organes qui ont déjà donné quelques signes de défaillance, et entraîner des lésions qui risquent de devenir définitives.

Le diabète de la ménopause, comme les hyperthyroïdies, les hypertensions de la même période, relève cer-

tainement de cet état de déséquilibre temporaire puis organisé. Il semble donc nécessaire, si nous voulons faire quelques progrès dans la connaissance de sa pathogénie, d'étudier de plus près le mécanisme de la ménopause elle-même.

Avant l'ère endocrinologique, toutes les théories furent plus ou moins lunaires. Et la première tentative d'explication dont nous devons tenir compte est celle de Zondeck relativement récente.

Elle est actuellement universellement connue et nous nous bornerons à rappeler les trois phases presque classiques :

1° La première phase préménorrhéique, est celle des poussées de folliculine, c'est le stade hyperhormonal. Cette hyperfolliculinémie serait due à un état d'ovarite sclérokystique. Les phases d'hyperfolliculinémie non suivies d'hyperlutéinémie entraînent une prolifération excessive de l'endomètre.

2° Le stade oligo-hormonal, c'est la phase d'atrophie génitale où l'ovaire, épuisé, n'essaie plus de déclencher la réponse d'un centre hypophysaire inactivé et ne produit plus de folliculine, c'est la phase des troubles neuro-végétatifs et psychiques.

3° Le stade prolanurique, apparaissant dès que les réactions ovariennes sont complètement annihilées. On constate dans les urines des doses croissantes de gonadostimulines A.

Remarquons tout d'abord que cette théorie est encore acceptée actuellement dans ses grandes lignes et principalement dans la division en trois périodes distinctes. On discute surtout des points de détail ou de pathogénie. Sans prendre cette discussion dans son ordre chronologique, nous relèverons surtout les observations qui pourront servir à notre démonstration ultérieure.

On a d'abord beaucoup discuté la primauté de l'ovaire et l'existence de cette ovarite sclérokystique dont parle Zondeck. Certes, la dénomination est impropre d'un état pathologique où les follicules plutôt que de se rompre

et de former un corps jaune, se distendent en véritables kystes folliculaires. Mais si le terme n'est pas heureux, l'état existe et on a longtemps cru qu'il était le *primum movens* de la ménopause. D'autant plus qu'un certain nombre d'observateurs et, plus particulièrement Albright, donnaient une base physiologique à cette assertion. Certes, dans la ménopause artificielle, où l'ovaire est bien évidemment le premier lésé, les troubles neuro-végétatifs et les hormones gonadotropes ne se manifestent qu'assez tard. Mais cette ménopause n'est pas physiologique et le fait que l'on puisse réactiver un ovaire ménopausique par une hypophyse jeune, a conduit certains expérimentateurs à penser qu'il fallait plutôt chercher le déclencheur dans un trouble hypophysaire. Récemment, Rivoire tendait à penser que le phénomène initial se trouvait dans un déséquilibre hypophysaire et plus particulièrement dans une hypersécrétion d'hormones gonadotropes A ou dans une hypoproduction d'hormone gonadotrope B. Déséquilibre constaté par Zondeck, mais pour la troisième période seulement et dont l'existence dès le début de la ménopause reste à prouver. Enfin, la découverte récente d'un centre génital supérieur et de relations thalamohypophysaires sur lesquelles nous reviendrons, attirait l'attention sur l'encéphale. Et on a émis l'hypothèse suivante :

Le premier phénomène pathologique serait la sénescence du centre nerveux sexuel primordial situé aux environs du plancher du troisième ventricule. L'hormone ovarienne n'arrivant plus à éveiller la sensibilité de ce centre serait produite en quantité exagérée. La folliculine augmente, puis l'ovaire impuissant s'atrophie. En même temps l'hypophyse libérée du contrôle du centre sécrète des hormones gonadotropes en quantité d'autant plus grande qu'elle n'est plus freinée par l'ovaire. Cette théorie, basée sur des faits physiologiques certains, sur des constatations cliniques, comme la présence d'hormone gonadotrope dans le L. C. R. de cer-

tains traumatisés crâniens et comme l'ovarite sclérokystique consécutive à une tumeur du troisième ventricule, n'a pas encore reçu de confirmation physiologique absolue.

Quoi qu'il en soit, nous en pouvons garder l'existence d'un centre sexuel supérieur. L'action presque primordiale de l'ovaire.

Si tout le monde connaît et admet l'action directe exercée par l'hypophyse sur l'ovaire durant toute la vie génitale, de la puberté à la ménopause, celle de l'ovaire sur l'hypophyse, plus particulièrement à la période critique, est moins bien éclaircie. Quelques physiologistes s'y sont arrêtés et le nom d'Halweg restera attaché à cette étude. L'ovariectomie déclenche toujours une hypersécrétion de gonadostimulines. Ce fait macroscopique est l'indice d'un remaniement hypophysaire dont la preuve se fait au microscope. La préhypophyse subit en effet au moment de la ménopause des remaniements histologiques importants, la glande augmente de volume et de poids. Elle devient moins compacte et plus vasculaire. Surtout les cellules basophiles entrent en hyperplasie. Cette basophilie est si apparente qu'elle permet de différencier sûrement une hypophyse de castrat, Deux mois après la castration, les cellules se vacuolisent. Ces faits offrent un intérêt d'autant plus grand que la plupart des auteurs sont d'accord pour reconnaître à ces cellules la majeure partie de l'activité sécrétoire hypophysaire. Ils expliqueraient les hypertensions, les hyperthyroïdies de la ménopause. Ils sont un certain temps réversibles et corrigibles par des implants d'ovaire jeune ou en activité. Cette action de l'ovaire sur l'hypophyse se fait par voie neurohormonale.

Une hypophyse implantée dans le rein du castrat ne prend pas de cellules de castration alors que l'hypophyse normale de l'animal castré les prend. Une hypo-

HOLWEG. — *Klin. Woch.*, 1934, p. 93.

— *Klin. Woch.*, 1932, p. 8.

— *Wien. Arch. Int. Med.*, 1931, 3237.

HADJIPAVLOU. — *Thèse Paris*, 1938.

physe de castration implantée chez un animal normal redevient normale. Il semble donc que s'il faut un relais nerveux à la création des cellules de castration, celui-ci ne soit pas absolument indispensable.

Le troisième point sur lequel nous désirons insister est l'hypersympathicotonie constante des ménopausiques. Nous ne voulons pas parler des hyperthyroïdies de la ménopause artificielle ou naturelle, dont Jeanne-ney a dit : « ce trouble est si banal que les cliniciens ne se donnent même plus la peine d'en établir la fréquence », encore moins de certaines maladies de Basedow installées à la ménopause et qui se révèlent le plus souvent rebelles à toute thérapeutique symptomatique. Nous avons en vue simplement les faits banaux d'hypersympathicotonie qui signent l'augmentation du tonus neuro-végétatif, bouffées de chaleur, vertiges, palpitations et les faits cliniques d'observation courante, R.O.C., réflexe sinusien, réflexe solaire à type nettement sympathicotonique. Tous ces faits ont été magistralement ramenés par Maranon à un état d'hyperadrénalinémie et reproduits par le même chez la femme ménopausique. Alors qu'il faut une dose relativement forte d'adrénaline pour les créer chez la femme normale, une dose infime les reproduit extrêmement facilement chez la femme récemment ménopausée.

Enfin, nous insisterons sur un quatrième point du mécanisme de la ménopause qui ne nous semble pas dénué d'intérêt. C'est l'hyperactivité hypophysaire. On a insisté beaucoup sur l'hypersécrétion de gonadostimuline A, considérant, là comme partout ailleurs, d'après le dogme de la spécificité des hormones, qu'à une lésion ou à une maladie correspondait, dans une glande endocrine même polyvalente, une sécrétion spécialisée. Cette notion a semblé à beaucoup ces temps derniers légèrement abusive, et le dogme de la spécificité a été battu en brèche. Il nous semble que pour l'hypophyse et la ménopause en particulier il est tout spécialement discutable.

Certes, Zondeck avait vu juste en affirmant la prio-

rité de la prolanurie à la 3^e phase de la ménopause et on peut se rallier à son avis quand il affirme que chez une femme où le taux de la gonadostimuline A dépasse 110 unités, on peut affirmer la mort de l'ovaire. Mais de nombreux faits sont là pour nous montrer que cette sécrétion hypophysaire n'est pas unique, spécifique, que l'hypophyse de la ménopause ne sécrète pas seulement et d'une manière abusive de la gonadostimuline A.

Tout d'abord, dans la première phase de Zondeck, il y a sécrétion de la gonadostimuline B, car il y a folliculine. En effet, la gonadostimuline A seule est incapable d'amener la maturation folliculaire, comme l'ont montré Fevold et Hisauw.

D'autre part, insistons de nouveau sur la fréquence de la maladie de Basedow, qui prouve une hypersécrétion de thyroïdostimuline concomittante à l'hypergonadostimulinémie.

Les hypertensions de la ménopause, moins fréquentes d'ailleurs qu'on ne pense dans leur type vrai, ont été ramenées à juste titre à une sécrétion exagérée de corticostimuline. Il semble qu'au cours de la ménopause nous nous trouvions en présence d'une libération dans le sang par l'hypophyse de toute une série d'hormones de même type physique ou de types physiques semblables. Ces hormones, suivant le terrain sur lequel elles agissent, suivant les déséquilibres organiques préexistant ou en puissance, déclenchent des troubles que leur manifestation macroscopique clinique nous fait ranger dans des cadres nosologiques différents. Et cela, le simple bon sens pourrait nous le faire admettre. Etant accepté que l'hypophyse subit à la ménopause des remaniements assez importants pour devenir pondéralement évidents, étant accepté d'autre part que la glande à la ménopause présente une hyperplasie portant sur une seule sorte de cellules, cellules connues pour être activement sécrétrices, il est bien évident que nous n'allons pas nous trouver en face d'une seule hormone, infiniment spécialisée,

mais de toutes les hormones solubles, thermostables, à grosses molécules, de la série hypophysaire.

C'est d'ailleurs l'exemple qui nous est donné par les adénomes de l'hypophyse et plus particulièrement par la maladie de Cushing qui, dans ses grandes lignes, se caractérise en plus de l'obésité et des troubles du système pileux par une aménorrhée, une hypertension, une exophtalmie, et surtout une polyphagie, polydypsie, glycosurie, qui nous intéresse plus immédiatement.

•

PATHOGENIE DU DIABETE DE LA MENOPAUSE

INTRODUCTION

Si le diabète que nous étudions est bien ménopausique et les observations que nous publions lui donnent en effet ce double caractère d'être héréditaire et d'arriver rigoureusement après la ménopause, nous devons chercher et retrouver parmi les signes de la pathogénie de la ménopause les causes de cette glycosurie.

Reprenant point par point le chapitre précédent, nous relevons parmi les particularités que nous avons signalées quatre faits précis qui peuvent être en rapport avec un trouble du métabolisme des hydrates de carbone.

- 1° L'âge et la fatigue des tissus;
- 2° L'hyper puis l'hypofolliculinémie;
- 3° L'hypersympathicotonie;
- 4° L'hyperpituitarisme à tendance gonadostimuline A.

Tout d'abord, et c'est l'opinion de l'Américain Joslin, ce diabète serait un diabète banal, arrivant comme toujours sur un terrain héréditaire et comme toujours aussi vers 42-45 ans. Le fait qu'il succède à la ménopause ne serait qu'une coïncidence. Coïncidence curieuse, qui fait que ce diabète aux caractéristiques bien accusées s'installerait et ne s'installerait seulement et régulièrement qu'à la ménopause. Les diabètes curables ne sont pas si fréquents. Et sans nier que l'âge et l'usure n'impliquent un facteur tissulaire qui peut jouer dans la détermination de cette glycémie, il nous faut reconnaître que la notion d'âge n'a qu'une importance secondaire, qu'elle joue peu et à trop longue échéance pour fixer nettement la date de la maladie immédiatement après une ménopause avancée.

LA FOLLICULINE

Plus important semble être, dans le déterminisme de la glucosurie le rôle des troubles de l'équilibration de la folliculine. Ce rôle ne peut d'ailleurs être qu'épisodique. Nous n'observons d'hyperfolliculinémie qu'au début de la ménopause, au cours de la phase dite d'ovarite scléro-kystique. Et seule une hyperfolliculinémie intense pourrait expliquer une glucosurie abondante comme celles que nous avons observées. Elle ne pourrait être de toute façon que passagère.

RATHERY et RUDOLF. — C. R. Soc. Méd. Hôp., 11 mai 1928.

ZUNZ et LABARRE. — *Arch. Int. de Phys.*, juin 1939.

BOTELLA LLASIA. — *Arch. di Medd. e Cir. e Spe.*, 30 mai 1936.

KYLIN. — *Act. Med. Scand.*, mars 1937.

CANDELA. — *Arch. Ost.*, 1930, 97.

GÜLICK. — *Journ. of Biol. Clin.*, 1934, 29.

ELEK. — *Zent. für Kl. Med.*, 66, H., 1.

BRUNELLI. — *Arch. Int. de Phar. et Thé.*, 1934, 212.

POLITZER. — *Rasseg. Fisiol.*, 1937, 685.

C'est Zunz qui, avec La Barre, a le plus insisté sur le rôle hyperglycémiant des substances œstrogènes. La folliculine est, en effet, glycémiante au même titre que l'adrénaline. Zunz expérimenta sur le chien. Botella Llusia sur le chat, Kylin sur le lapin, Candela lui aussi sur le chien, Gülik sur le singe. Tous sont d'accord pour reconnaître que des injections de folliculine, à doses suffisantes, entraînent une hyperglycémie, une glycosurie et, parfois, une cétonurie. Cette action est toujours rapide et dure peu, même si on continue les injections. Le trouble le plus constant et qui dure le plus longtemps : la sensibilité accrue aux injections d'hydrates de carbone s'éteint quelques jours après la fin des injections.

La clinique est d'accord avec le laboratoire, tous les auteurs, Elek, Kylin, Brunelli, Raabe, Politzer, ont observé que l'injection de folliculine, si elle ne donne pas toujours une glycosurie sensible, entraîne toujours un étalement du triangle d'hyperglycémie, ou une sensibilité à l'épreuve du glucose d'allure diabétique.

Cette action de la folliculine n'est d'ailleurs pas directe. Il semble qu'elle agisse surtout en dégageant de l'adrénaline. Chez le chien sans surrénale, l'œstradiol intra-musculaire n'entraîne aucune hyperglycémie.

Cette action indirecte par les surrénales nous amène d'ailleurs immédiatement au mécanisme du diabète de la ménopause qui pourrait sembler le plus naturel, l'hyper-sympathicotomie que l'on observe toujours dans ces cas.

L'HYPERSYMPATHICOTONIE

C'est en effet l'adrénaline qui est considérée habituellement comme la cause déterminante des glycosuries bénignes, généralement observées au cours de la période critique. Les signes fonctionnels, bouffées de chaleur, vertiges, palpitations, bourdonnements d'oreilles, certains signes cliniques, le R. O. C., les réflexes solaires et sinusiens, l'épreuve à l'adrénaline, tout indique une

hypertonie sympathique; connaissant l'action hyperglycémiante de l'adrénaline, quoi de plus naturel que de rapporter l'effet à la cause et de considérer comme surrénale une glycosurie en général d'ailleurs bénigne et passagère. Mais le point de vue reste-t-il le même quand nous nous trouvons en présence d'un diabète vrai important et durable.

La théorie est déjà ancienne, puisque c'est une expérience princeps de la physiologie, qui fait constater à Claude Bernard qu'une piqûre du 4^e ventricule entraîne une glycosurie démontrée plus tard adrénalinique. Dès la découverte de l'adrénaline, on constate son action glycosurique.

Mais son entrée dans la pathogénie du diabète est plus récente. Néanmoins, Cristofoletti écrivait, en 1911: « L'ovariectomie accroît chez la femme et chez la chienne la glycosurie adrénalinique. L'adrénaline provoque chez la femme enceinte une glycosurie importante, qui peut aller jusqu'au diabète vrai. L'administration de poudre d'ovaire diminue cette glycosurie. »

C'est à la même cause adrénalinique que Paroli rapportait un cas de diabète chez une femme ménopausée, constatant que des injections de 0 gr. 1 à 1/1000 doublaient la glycosurie de cette femme. Et, toute l'école japonaise, qui s'est fort intéressée à la même question des glycosuries ménopausiques vers 1925, avec Ogushi et Tomita, Tsubura, Yunki, est très nettement affirmative en donnant la prééminence à l'adrénaline.

Mais la sécrétion d'adrénaline ne semble pas seule en jeu. Toutes les substances sympathicomimétiques sont hyperglycémiantes et si Bacq, le premier, a indiqué

CRISTOFOLETTI. — *Gynäk. Rund.*, 1911, 113, 161.

OGUSHI et TOMITA. — *Bioch. Zeits.*, 1923, 243.

TSUBURA. — *Arch. Med. Fak. Yokohama*, 1927, 781.

YUNKI. — *Arch. Med. Fak. Yokohama*, 1934, 211.

BACQ. — *Brux. Méd.*, 1923.

WERTHEIMER et BATTY. — *In* JOSLIN.

CANNON et HILL.

CUMINATA. — *Arch. de Pat. e Clin. Med.*, 1929.

CARRIÈRE et GINESTI. — *In* HADJIPAVLOU.

EPPINGER. — *Zeit. f. Klin. Med.*, 66, H., 1.

l'activité glycosurique de la sympathine, nombreux sont les auteurs qui ont recommencé ces expériences, tant sur la sécrétion que sur l'appareil sécréteur. Wertheimer et Batty excitent les fibres sympathiques et observent une hyperglycémie. La Barre signale un phénomène analogue en créant chez l'animal une hypersympathicotomie et reconnaît que le centre de régulation du sucre se trouve dans l'hypothalamus, près des centres du tonus sympathique. La preuve négative est d'ailleurs donnée par Cannon, Hill et Brookes, opérant chez le chat, qui remarquent que la surrénalectomie augmente nettement la sensibilité à l'insuline.

Pour Cuminata, après l'énervation des surrénales, la pancréatectomie ne donne pas de diabète.

Pour dire à la suite de toutes ces observations qu'une des causes du diabète est l'hypersympathicotomie, il n'y avait qu'un pas. Il est allègrement franchi par Hadjipavlou dans une thèse récente. Certes nombreuses sont les observations cliniques qui peuvent y faire tendre. C'est Carrière et Ginesti qui affirment que 50 % des diabétiques qu'ils ont observés ont présenté des troubles d'hypersympathicotomie. C'est Falta qui, de toute son autorité, donne à l'adrénaline un rôle antagoniste de celui de l'insuline et décrit un diabète hyperadrénalinique. C'est Eppinger qui appuie les théories de Falta.

L'anatomo-pathologie n'est pas moins convainquante; déjà Klebs et Munk, en 1869, avaient décrit dans le diabète une destruction nerveuse des fibres et des ganglions du vague entraînant une hypersympathicotomie. Liebnof observe chez le diabétique une hypertrophie des ganglions sympathiques, Saundby va plus loin et signalant cette hypertrophie, affirme qu'il ne l'a jamais trouvée ailleurs que dans le diabète. Thiolois, passant à l'expérimentation, découvre chez le chien dépancréaté une hy-

KLEBS et MUNK. — *Klin. Woch.*, 1869.

LIEBNOF. — *In* HADJIPAVLOU.

DUFOUR. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 25 juillet 1925.

SENDRAIL. — *Presse Méd.*, 15 décembre 1937.

ETCHEVERRY. — *Soc. Biol. Buenos-Ayres*, 1937, 149.

pertrophie des semi-lunaires avec de grosses masses de tissu conjonctif étouffant les cellules nobles du parasympathique. Certaines observations cliniques sont concordantes : Dufour observe un diabète grave par tumeur parapancréatique englobant le sympathique abdominal et créant une excitation de celui-ci.

La thérapeutique a, d'ailleurs, suivi immédiatement la pathogénie et, sous l'influence de Leriche, nombreuses ont été les interventions sur le sympathique abdominal dans un but curatif du diabète. L'observation de Sendaril est une des plus récentes.

Tous ces faits semblent concluants et nous verrons qu'on doit en retenir une grande part. Néanmoins, il semble difficile d'affirmer que, même chez des prédisposés, la seule hypersympathicotonie déclenche le diabète. Nombreuses, en effet, sont les maladies à prédominance sympathique, nombreuses les crises d'hyperadrénalinémie ne s'accompagnant même pas de glycosurie.

La raison nous en est donnée par les trois expériences, particulièrement intéressantes, de Houssay, de Képinov et de Etcheverry.

Houssay remarque que, chez le chien surrenalo-prive et pancréato-prive, la cortine n'augmente pas la glycosurie, que, chez le crapaud sans pancréas, sans hypophyse et sans surrénales, la cortine n'augmente la glycosurie qu'en présence d'hormones hypophysaires.

Képinov, de son côté, dit que chez le chien hypophysectomié, même une hyperadrénalinémie artificielle n'augmente pas la glycémie.

Etcheverry, reprenant les expériences de Houssay, démontre lui aussi l'inefficacité de la cortine et de l'adrénaline sur la glycémie de l'animal dépancréato et hypophysoprivé.

Toutes les récentes recherches de Képinov ont montré par ailleurs abondamment que si l'adrénaline a une action sur la mise en liberté du glycogène hépatique, celle-ci ne peut se manifester qu'en présence d'une hormone hypophysaire.

ACTION DE L'HYPERPITUITARISME

Ainsi donc des diverses caractéristiques de la ménopause où nous croyons pouvoir soupçonner la cause déclenchante du diabète, une seule reste vraisemblable, l'hyperadrénalinémie. Encore n'est-elle pas absolument inattaquable et la physiologie nous a montré qu'elle ne pouvait avoir une action véritablement diabétogène qu'en présence d'hormones hypophysaires en quantité suffisante; mais nous avons vu que la ménopause est une des causes les plus importantes de troubles hypophysaires; que l'hypophyse de la ménopause présente des caractères bien particuliers de poids, d'histologie, de fonctionnement. Cette hypersécrétion hypophysaire peut-elle nous donner la raison de l'apparition chez la femme ménopausique d'un diabète le plus souvent bénin, mais important.

Sans refaire l'historique de la question actuellement assez bien élucidée du diabète hypophysaire, bornons-nous à rappeler les principales étapes physiologiques et cliniques qui ont pu amener à une compréhension claire d'un des phénomènes d'équilibre neurohormonal les plus compliqués que nous ayons eu à étudier. Bien que le problème ne soit pas complètement résolu et que le stade de la synthèse, qui seul nous apportera les solutions définitives, n'en soit encore qu'aux balbutiements, nous croyons pouvoir affirmer que les découvertes récentes éclairent d'un jour nouveau le problème de la pathogénie du diabète sucré tout entier.

Dès la description de l'acromégalie, P. Marie avait attiré l'attention sur la glycosurie de certains de ces malades, glycosurie qu'il rapportait à un point de départ hypophysaire.

JOHN. — *Arch. Int. Med.*, 1926, 37 à 489.

CUSHING et DAVIDOFF. — *Arch. Int. Med.*, 1927, 673.

COLWELL. — *In* JOSLIN.

JOSLIN. — *In* JOSLIN.

YATER. — *Journ. Am. Med. Soc.*, 1934.

MARANON. — *Endocrinology*, 564, 1929.

ORTIZ. — *Anal. Aleneo-Chi. Med.*, 1931, 1, 274.

Depuis cette époque, toutes les statistiques ont montré la réalité des vues du grand clinicien, et une des plus récentes, celles de Cushing et Davidoff, indiquent que 25 % des acromégales sont glycosuriques. Colwell, tout récemment, porte la proportion à 40 % et Joslin trouve ces chiffres bien faibles, et serait tenté quant à lui de les considérer comme plus vrais aux alentours de 50 %.

Des cliniciens variés ont, de temps en temps, rapporté des groupes de cas d'hyperpituitarisme et de diabète; ainsi Yater a étudié 79 acromégales, trouvant une glycosurie dans 10 % de ces cas. Maranon et Morros ont observé quatre cas de glycosurie chez 26 acromégales (15,5 %), Ortiz et Tothmann rapportent trois cas de diabète avec tumeurs de l'hypophyse. Deux de ces cas avaient de l'acromégalie. Ils notèrent l'aggravation du diabète durant la période du développement actif de l'hyperpituitarisme. John a décrit trois cas d'acromégalie avec diabète, dans deux de ces cas l'attaque d'acromégalie précédait l'attaque du diabète. Ralli a rapporté le cas intéressant d'une femme âgée de 37 ans, atteinte d'une acromégalie avec diabète et xanthome diabético-rum. L'hypercholestérolémie et l'hyperlipémie réagissaient bien à l'insuline et au régime, mais malgré cela, la tumeur xanthématique n'a régressé que lentement.

L'acromégalie n'est d'ailleurs pas la seule lésion hypophysaire qui s'accompagne de glycémie et de diabète vrai. La maladie de Cushing, adénome basophile, a dans sa symptomatologie même une glycosurie importante.

Dans le syndrome adiposogénital, l'enfant présente toujours une adiposité assez semblable à celle des jeunes prédisposés diabétiques, il présente aussi le plus souvent une glycosurie dont l'importance peut faire rechercher son origine tubérienne

L'association du diabète insipide et du diabète vrai est assurément moins fréquente, mais les statistiques récentes décèlent cette association dans 2 % des cas

Enfin, un cas récent de maladie de Simmonds, que nous avons eu l'occasion de voir, s'il avait une glycémie très basse à 0,45, n'en présentait pas moins une épreuve d'hyperglycémie d'allure nettement diabétique, s'étalant sur quatre heures au moins et montant à plus de 2 gr.

D'ailleurs, tous les auteurs spécialistes de diabète étaient d'accord pour reconnaître l'existence dans les limites nosologiques du diabète de nombreux signes de la série hypophysaire. Joslin les résume admirablement quand il dit :

« Buveur d'eau aussi longtemps que je puis me souvenir est un symptôme présenté communément par les diabétiques. Ce symptôme, joint à la tendance connue des enfants diabétiques d'être au-dessus de leur poids pour leur âge, leur précocité intellectuelle admise, le développement marqué de leur squelette, en avance d'une année sur leur âge, le sommet de l'incidence du diabète étant chez les enfants à la maturité, la rencontre des glycosuries de la grossesse, la fréquence générale de l'obésité antérieure à l'arrivée du diabète chez les adultes, tout suggère que l'hypophyse a un rôle dans l'arrivée du diabète. »

Ces suggestions de la clinique, la physiologie moderne allait admirablement les concrétiser, ajoutant à nos connaissances endocrinologiques un nouveau et brillant chapitre.

Depuis les recherches de Borchard, en 1908, on savait que l'hypophyse sécrète par son lobe antérieur une substance hyperglycémiante. Mais les chercheurs s'étaient tournés de préférence vers les activités plus spectaculaires de la glande. Roussy et Mossinger en rapportant au tuber cinereum le diabète insipide, avaient par ce fait même détourné l'attention de l'hypophyse et il fallut toute l'autorité et le courage de Cushing pour réorienter vers la glande hypophysaire l'attention des physiologistes. C'est avec lui que s'inau-

gure l'ère hypophysaire. Mais les recherches sur l'activité de l'hypophyse sur le métabolisme des hydrates de carbone doivent être rapportées plus directement à une triade de chercheurs qui, partis de points de vue absolument différents, sont arrivés à nous donner, sur la question, une lumière suffisante. Ce sont :

En Argentine, Houssay et ses collaborateurs, auxquels on peut adjoindre Young en Angleterre; en Allemagne Anselmino et Hoffmann.

En France, Kepinov et Petit-Dutaillis, Kepinov se spécialisant bientôt seul dans la recherche physiologique.

Ces trois écoles, que nous étudierons séparément pour éviter la confusion des dates, nous donneront la preuve passive et active de l'activité de l'hypophyse sur l'hyperglycémie.

C'est Blum qui, en 1923, montre que l'injection d'extrait hypophysaire (pars posterior et pars intermedia) combat l'action de l'insuline. Des lapins, auxquels on a ôté l'hypophyse, deviennent anormalement sensibles à l'action hypoglycémiante de l'insuline (Corkill Marts et White). Cop et Marks ont trouvé que, chez ces animaux, les surrénales répondent normalement à l'hypoglycémie en libérant l'adrénaline dans le sang, mais que cette adrénaline ne rétablit pas à son niveau normal le taux du sucre sanguin.

Puis c'est toute la série des découvertes de Houssay et de son école. Ils démontrent d'abord l'activité hyperglycémiante de l'extrait alcalin d'antéhypophyse, puis c'est la fameuse expérience qui permet de voir qu'un animal dépancréaté ne présente pas de diabète si on lui enlève l'hypophyse. Perfectionnant son expérimentation sur le crapaud d'abord, sur le chien ensuite, il démontre

BLUM. — *Journ. of Phys.*, 318, 1923.

CORKILL-MARTS. — *Journ. of Phys.*, 1933, 143.

EVANS-SIMPSON. — *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1933, 1370.

CAMPBELL et BENT.

DOLIN et LUKENS. — *Zunoz. der. Path. Phys.*, Berlin, 1936.

DEWESSELOW et GRIFFITH. — *Lancet*, 991, 1936.

que l'injection de sa préparation d'hypophyse rétablit le diabète sur l'animal hypophyso et pancréatoprivé; que l'injection de cortine et d'adrénaline est, dans ce cas, sans action; puis que après pancréatectomie il suffit d'inhiber l'hypophyse d'une manière quelconque sans avoir recours à l'exérèse pour éviter le diabète. Enfin, Young met un point final à cette série de recherches en arrivant à créer chez le chien un diabète vrai avec hyperglycémie, glycosurie, hyperlipidémie, acétonémie, en faisant des injections de la préparation de Houssay. Il doit utiliser, il est vrai, des doses énormes, quotidiennes, de l'ordre de 25 grammes d'hypophyse et il ne reproduit pas la triade clinique symptomatique, polyphagie, polydipsie, polyurie.

Evans, Simpson, Campbell et Bert (1938), Dolin et Luckens, Anselmino et Hoffmann, reprenant les données de Houssay, sont arrivés au même résultat, codifiant en quelque sorte la technique : emploi de grosses doses en palier. Enfin, et c'était à prévoir, l'extrait de Houssay injecté à des animaux dépancréatés, aggrave considérablement leur diabète.

Dans un autre ordre d'idées, De Wesselow et Griffith rapportent que, quand le plasma sanguin d'un vieillard glycosurique, obèse, est injecté à des lapins, l'action hypoglycémiante de l'insuline est diminuée. Anselmino et Hoffman prétendent avoir retiré de l'urine de diabétique une hormone issue du lobe antérieur de l'hypophyse qui, injectée à des rats, cause une augmentation marquée de l'acétone dans le sang et une diminution du glycogène hépatique. Bien qu'on n'ait pu retrouver cette substance chez le chien, Ellkermann déclare que l'injection de sérum sanguin et d'ultra filtrat d'urine de diabétique cause un accroissement des acides gras dans le sang de l'animal.

Young, non content d'avoir réussi à créer chez le chien un diabète véritable, s'attache à isoler dans cette hormone antéhypophysaire même des constituants particuliers. C'est ainsi que, remarquant que le pouvoir dia-

bétique de cet extrait disparaît à la chaleur, alors que l'effet glycotrope reste intact, il tend à affirmer que ces deux pouvoirs appartiennent à deux substances différentes.

Il reconnaît à la seconde l'unique qualité d'instaurer dans l'organisme normal un état d'insensibilité à l'action hypoglycémiante de l'insuline, c'est l'anti-insuline ou principe glycotrope.

D'autre part, Roussell et Bennet (1936) constatent que, chez les animaux hypophysectomisés, le jeûne, même de courte durée, entraîne au moindre travail musculaire une désintégration rapide du glycogène musculaire et faisant de cette propriété la qualité d'une hormone, ils lui donnent le nom de facteur glycostatique.

Moins intéressé par le syndrome diabétique que par la recherche des facteurs de l'équilibre des hydrates de carbone, Képinov, parti néanmoins d'observations assez semblables, paraît avoir poussé plus loin le déchiffrement des inter-relations glandulaires; c'est avec Petit-Dutaillis, en 1918, qu'il démontre pour la première fois l'existence dans le sang des animaux diabétiques d'une substance hyperglycémiante. Il extrait d'ailleurs cette substance par des méthodes compliquées et ne pouvant en établir la formule, se livre à de nombreuses recherches physiologiques qui l'amènent à la considérer comme d'origine hypophysaire. En effet, le sang d'un animal dépancréaté injecté à un animal également dépancréaté, mais regreffé, donne une hyperglycémie durable. Le fait ne se produit pas si on hypophysectomise le premier animal. De ce fait, assez semblable à celui observé par Houssay, mais d'une technique expérimentale très élégante, il était facile de déduire que la substance hyperglycémiante chez l'animal dépancréaté était d'origine hypophysaire. Une observation venait soutenir cette thèse, Krausse a remarqué que l'hypophyse

ROUSSELL et BENNETT. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1936, 406.

KEPINOV. — *Presse Médicale*, 4 octobre 1941.

KRAUSSE. — *In* KEPINOV.

HUTTON. — *Illinois Med. Journ.*, 1933, 539.

présente dans le diabète certains changements, surtout chez le jeune; le poids de la glande semble augmenter de volume, les cellules éosinophyles diminuent, cédant la place aux cellules basophyles de sécrétion. Eisenhardt et Nansem reprennent la question, faisant des coupes en série mais ne semblent pas pouvoir encore donner des résultats concordants. Toujours est-il que fort de ces constatations, remarquant que les résultats de Houssay et de son école concordent avec les siens propres, Kepinov se borne à constater l'importance de l'hormone hypophysaire dans la genèse des troubles du métabolisme glucidique du diabète et s'intéressant beaucoup plus à l'équilibre normal des hydrates de carbone, émet une théorie de l'équilibration par un système hormonal adrénaline-antélobine, dont nous verrons bientôt le développement.

Quoi qu'il en soit, l'action de l'hypophyse sur le métabolisme du sucre est actuellement surabondamment démontrée, et si les auteurs n'ont pas encore fait l'unanimité sur divers points de détail, l'existence d'un diabète hypophysaire, le « pituitarydiabet » de Young, est universellement admis. Nous nous trouvons en présence de quatre hormones hypophysaires.

- 1° L'hormone diabétogène de Houssay;
- 2° L'hormone contre-insuline de Young;
- 3° Le facteur glycostatique de Roussell;
- 4° L'hormone glycogénotrope de Kepinov.

Certes la théorie pluriste qui veut que chaque glande endocrinée sécrète un nombre important de facteurs bien définis physiologiquement et chimiquement, extrêmement spécialisés quant à leur action spécifique, est ici particulièrement heureuse. Young et Kepinov en sont d'ailleurs les brillants tenants. Et il nous faut reconnaître que leurs arguments ont un certain poids. L'extrait de Houssay soumis à la chaleur perd son activité diabétogène sans perdre son pouvoir glycotrope. Si l'hormone acétonémiant ne semble pas avoir une individualité bien définie, Anselmino et Hoffmann sont ar-

rivés à extraire du sang de diabétiques une poudre acétonique dont les caractéristiques, tant chimiques que physiologiques, sont bien individualisées. Mais en de telles matières, la plus grande prudence doit être la règle. Jusqu'à quel point les très nombreuses manipulations que doit subir la glande ne créent-elles pas à l'intérieur de l'hormone des morcellements chimiques? Est-ce que les différences minimales de thermostabilité ou d'ultrafiltration ne sont pas des artéfacts dus à des moyens d'extraction trop rigoureux? C'est ce que nul ne peut affirmer. Existe-t-il une ou plusieurs hormones hyperglycémiantes? Cette hormone est-elle extrêmement différente des autres hormones de la même série hypophysaire : somatotropes, thyroïdotropes, gonadotropes, et ceci étant, est-ce que la stimulation des cellules sécrétrices de l'une d'elle n'entraîne pas une hyperactivité de toute la glande et une hypersécrétion de toutes ces hormones? Il n'existe pas de syndrome hypophysaire à tendance purement somatotrope, thyroïdrotrope, gonadotrope. Nous irons plus loin en affirmant que nous ne pouvons même pas le concevoir tant cette irritante question de la spécialisation des hormones nous semble cliniquement artificielle. La question des hormones antéhypophysaires n'est pas actuellement complètement au point, elle en est au stade où étaient, il y a quelques années, nos connaissances sur les hormones sexuelles avant que leur nature chimique fût connue et leur synthèse réalisée. Il est bien vraisemblable que la réalisation de ce vœu décevra de nombreux physiologistes, trop enclins à une spécialisation outrancière, et qu'un certain nombre de facteurs décrits avec amour, mourront avant que d'avoir vécu.

Toujours est-il que l'existence d'un diabète hypophysaire étant démontrée et admise, ce pituitary diabet a-t-il des caractères particuliers et son étude peut-elle nous être de quelques secours dans notre recherche des

YOUNG. — *Lancet*, 1937, 372.

LETTERIO CANAVO. — *Le diabète hypophysaire*, Buenos-Ayres, 1936.

JOSLIN. — *Le traitement du diabète*.

causes du diabète dans la ménopause. Que nous nous référions à Young, à Letterio Canavo, dont la thèse sur la question représente les idées de l'école argentine, à Joslin, interprète de Cushing, aux nombreux auteurs italiens, tous donnent au diabète hypophysaire quelques caractères bien particuliers. Certes, les descriptions ne varient pas beaucoup dans les grandes lignes de celles du diabète ordinaire; néanmoins, le début est en général plus brutal, l'évolution, d'allure variable, avec des crises d'exacerbation rapide ou d'amélioration notable. Surtout, et comme conséquence, la guérison spontanée est toujours possible, quelquefois définitive. Les auteurs sont d'accord aussi pour reconnaître l'habituelle bénignité de la maladie, la rareté de la présence d'acétone. Par contre, s'il réagit légèrement au régime, ce diabète est, la plupart du temps absolument réfractaire à l'insuline et c'est ce qui fait d'ailleurs, avec sa possibilité de guérison, la personnalité de cette maladie. C'est d'ailleurs ce qui avait frappé les premiers observateurs et Joslin cite Colwell :

« Cette guérison temporaire est permanente et hautement significative, car si ce diabète est un diabète vrai et s'il est capable de disparaître, alors il est concevable que la connaissance du mécanisme impliqué puisse être employée dans l'étude de la cause ou guérison du diabète ordinaire. »

Ce désir a été depuis réalisé.

De ces caractéristiques : début brutal évolution par crises, le plus souvent bénignes, guérison possible, insulino-résistance, il nous semble que la plupart, sinon toutes, peuvent être rapportées aux cas de diabète de la ménopause que nous avons exposés au début de cet ouvrage.

Tous ont eu un début brutal soit après ménopause émotive, soit après ménopause artificielle, tous ont présenté des périodes d'aggravation ou d'amélioration non

explicables par une maladie intercurrente inexistante, pas plus que par une thérapeutique toujours insuffisante. Cinq cas au moins ont guéri, non pas d'une guérison de laboratoire, car toujours le triangle d'hyperglycémie est resté d'allure diabétique, mais d'une guérison clinique et subjective certaine. Enfin et surtout jamais les injections d'insuline, quand elles ont été essayées, n'ont donné de résultat vrai et, dans un cas, elles ont été continuées à des doses énormes sans jamais apporter d'amélioration.

A chaque cas nous avons d'ailleurs relevé d'autres caractères d'hyperhypophysie. En premier lieu, l'hypersecretion d'hormones gonadotropes de type A qui, chaque fois qu'elle a été dosée, a montré des chiffres énormes, supérieurs nettement aux chiffres pourtant élevés d'une ménopause normale. Surtout une hypersympathicotonie s'accompagnant dans un cas d'hyperthyroïdie, faits que l'on s'accorde actuellement à considérer comme signant un hyperfonctionnement hypophysaire. Nous l'avons d'ailleurs démontré en son temps. Certes, il nous faut reconnaître que ces signes d'hyperpituitarisme sont peu nombreux et critiquables. Nous n'avons jamais observé de tumeur de l'hypophyse et l'examen radiologique de l'hypophyse a toujours été négatif. L'histologie de l'hypophyse, impraticable en France, n'a jamais été faite. On n'a pu chercher, faute de test, une hyperproduction d'hormones diabétogènes chez la femme ménopausique. Et toute cette théorie ne serait qu'une vue de l'esprit si certaines expérimentations physiologiques, certaines preuves cliniques, l'épreuve concluante du traitement, ne nous permettent d'affirmer que le diabète de la ménopause, s'il n'est pas exactement un diabète hypophysaire, a néanmoins dans l'hypophyse son moteur principal.

Il existe peu de tests efficaces d'hyperpituitarisme. La physiologie nous a fournis ces temps derniers, pour la recherche des prolans, un moyen d'appréciation grossier mais suffisant. On peut doser les hormones gonado-

tropes et chaque fois que nous l'avons fait pour nos malades, le chiffre a été nettement plus élevé que normalement. Mais ce moyen ne peut permettre de préjuger de rien quant à la présence dans le sang de nos femmes ménopausiques d'une hormone hypophysaire hyperglycémiante.

Cette recherche était jusqu'à présent impossible. Mais Képinov vient de nous donner un test physiologique dont il affirme l'efficacité. Il est arrivé, après de nombreuses recherches sur l'activité de l'insuline et du couple adrénaline-hypophyse dans le métabolisme du sucre à la certitude que : l'action de glycogénolyse adrénalinique dans le foie est normalement déterminée par une action couplée de l'adrénaline et de l'hormone anté-hypophysaire, c'est-à-dire par la synergie de ces deux hormones. Tenant compte de ce fait et, d'autre part, de l'antagonisme de l'hormone hypophysaire et de l'insuline, il s'aperçut que l'insuline rend très rapidement le foie de grenouille normal réfractaire à l'action glycogénolytique de l'adrénaline.

Autrement dit, alors que la perfusion d'une foie normal, contenant le glycogène et l'hormone hypophysaire par l'adrénaline ramène dans le liquide de perfusion une grosse glyconéolyse et la disparition de l'adrénaline, la perfusion par adrénaline après l'insuline laisse passer l'adrénaline qu'on peut caractériser à la sortie.

Par contre, cet effet de l'insuline peut être annihilé par la perfusion avant ou pendant l'adrénaline avec l'extrait hypophysaire ou avec du sérum de grenouille non hypophysoprive.

Enfin, constatant qu'en l'absence de l'hormone glycogénotrope, l'adrénaline ne se fixe pas dans le foie des grenouilles hypophysectomisées, Képinov a conçu un dispositif comportant deux grenouilles, l'une hypophysectomisée et l'autre normale, placées en série de telle sorte que le foie de la première soit relié en série à celui de la seconde. Ce dispositif permet en cours d'expérience de dériver le liquide de perfusion provenant du

foie de grenouille hypophysectomisée, soit vers l'extérieur, soit directement sur le foie de grenouille normale, de telle sorte que celui-ci sert de test à l'activité du liquide ayant traversé le foie de grenouille hypophysectomisée. Si on épuise le foie de la première grenouille ou qu'on la perfuse à l'insuline, l'adrénaline la traverse sans se fixer et déclenche dans la seconde grenouille une glycogénolyse importante. Si on ajoute à l'adrénaline un sérum ou un liquide contenant le principe hypophysaire glycogénotrope, l'adrénaline est fixée et il y a glycogénolyse dans le premier foie. On conçoit aisément qu'un tel dispositif puisse déceler dans un liquide quelconque la présence de l'hormone glycogénotrope. Autrement dit, si l'adrénaline ajoutée au liquide à étudier déclenche une glycogénolyse dans un foie de grenouille normal traité par l'insuline, on peut en déduire que l'hormone glycogénotrope est présente dans le liquide.

Il nous suffisait donc de nous livrer à cette expérience avec le sérum de femme ménopausique et plus particulièrement avec celui des femmes dont nous publions en tête les observations, pour pouvoir affirmer ou nier l'hyperproduction d'hormones glycogénotropes concomitantes à la ménopause.

Nous n'avons pu réaliser cette expérimentation qu'avec des moyens grossiers de dosage. Nous référant à la technique de l'auteur, nous avons constaté par deux fois dans le foie de grenouille insulinée que l'adrénaline était complètement détruite et qu'il existait une glycogénolyse. Faute de dosage plus précis, il nous a été impossible d'en apprécier l'importance exacte. Ces deux expérimentations ont été faites avec le sérum des femmes des observations IV et V.

FAMILLE NOSOLOGIQUE DU DIABÈTE DE LA MÉNOPAUSE

En dehors de cet argument d'ordre purement physiologique, nous avons voulu savoir si la clinique pouvait nous apporter des faits facilement observables qui nous permettent d'étayer notre thèse. Pour ce faire, en dehors des cas de diabète de la ménopause déjà décrits, nous avons tenté de nous placer dans des syndromes annexes et nous avons cherché à voir si des symptômes presque semblables entraînaient des troubles identiques du métabolisme des hydrates de carbone. Dans quels cas en même temps que des troubles du cycle génital trouvons-nous une hypersympathicomonie s'accompagnant d'hypéripituitarisme?

Dans la pathologie, certaines tumeurs hypophysaires, parmi lesquelles nous devons citer en premier lieu la maladie de Cushing.

Dans la normale, certains états génitaux de la femme, la grossesse, les règles, la ménopause non diabétique, nous avons essayé d'examiner certains cas en détail, d'établir quelques statistiques, d'en tirer des conclusions.

Nous étudierons donc successivement la maladie de Cushing, quelques cas d'acromégalie qui nous ont semblé intéressants, un cas de maladie de Simmonds inédit et quelques cas de diabète insipide; à cette énumération nous joindrons les résultats fournis par quelques fractures du crâne et nous essayerons de synthétiser les faits obtenus.

Dans un tout autre ordre d'idées, comparant les statistiques fournies par l'examen des femmes à l'état de grossesse, pendant les règles et au décours d'une ménopause, nous verrons si nous pouvons en tirer quelques renseignements complémentaires. Enfin, considérant les

résultats obtenus, nous verrons si l'épreuve du traitement vient donner raison à notre théorie.

De toutes les maladies, celles qui ressemblent le plus au diabète de la ménopause que nous venons de décrire sont, de toute évidence, les adénomes de l'hypophyse.

En effet, qu'ils soient acidophiles ou basophiles, ils s'accompagnent le plus souvent d'un trouble de glycémie, d'un arrêt des règles, d'une hypersympathicotomie, quelques fois d'une hyperthyroïdie, ils évoluent bien souvent par poussées.

Nous avons déjà vu que les auteurs sont d'accord pour affirmer que 50 % des acromégales sont glycosuriques.

Dott et Cushing écrivent que les troubles génitaux sont la règle. Après une période de déséquilibre ménorrhéique, l'aménorrhée s'installe en même temps qu'apparaît une grosse hypergonadotropie B. Le diabète est beaucoup plus tardif, il s'installe vers la cinquantaine et présente tous les types, depuis les petits troubles de la glyco-régulation qu'il faut rechercher.

Hyperglycémie provoquée sans glycosurie.

Hyperglycémie permanente et légère.

Glycosurie discrète, très variable, dont le taux peut brutalement monter très tôt puis disparaître jusqu'au diabète vrai.

La glycosurie est de 80 à 100 grammes, souvent précédée par une glycémie, découverte d'examen systématiques. C'est l'évolution qui donne sa personnalité à ce diabète. Elle est très variable sans régime, sans thérapeutique. Elle est d'ailleurs peu touchée par toute thérapeutique autre qu'hypophysaire et l'insulino-résistance est la règle.

Le diabète grave avec dénutrition et acidose est plus rare.

En même temps on constate une hypertrophie thyroïdienne avec des signes nets d'hypersympathicotomie, décelables par la recherche du réflexe oculo-cardiaque,

par le métabolisme de base, par les tests classiques, à l'atropie et l'adrénaline. Certes tout ceci est très proche des signes que nous avons décrits au diabète de la ménopause et on pourrait presque identifier les deux maladies, n'était l'absence chez la femme ménopausique de tout signe d'altération somatique, pourtant indispensable pour affirmer l'acromégalie. Encore moins discutable est l'analogie entre les signes majeurs du diabète de la ménopause et celui de l'adénome basophyle, dit maladie de Cushing.

Ici la glycosurie est la règle et elle s'accompagne de polyphagie, de polydypsie et de polyurie. En même temps l'aménorrhée s'installe après une période très nette et décrite par tous les auteurs, d'hypergonadotropie A. Cette glycosurie n'est améliorable par aucune thérapeutique habituelle, de plus on observe une hyperthyroïdie, une tumeur des surrénales, avec légère exophthalmie, douleurs des lobes oculaires. Le signe majeur de l'adénome, l'obésité, ne serait pas introuvable dans le diabète de la ménopause. car, si elle n'est pas aussi marquée que dans la maladie de Cushing, l'obésité de l'abdomen et des hanches ne manque pas dans quatre de nos observations.

L'hypertension artérielle que nous avons décrite dans notre cas n° 1 est un signe classique de maladie de Cushing, et les modifications du système pileux habituel dans la ménopause ne seraient qu'un petit signe de rapprochement de plus. Notons enfin que Képinov, utilisant le test dont nous avons parlé, a retrouvé à chaque fois qu'il a pu le chercher dans le sérum, une hyper-sécrétion d'hormone glyco-génotrope.

Il y a trop de ressemblance, un faisceau trop fort de petites preuves et de présomptions pour que nous ne soyons pas tentés de faire le rapprochement et de considérer le diabète de la ménopause comme proche voisin de la maladie de Cushing.

Le champ nosologique de celle-ci est plus vaste, tous les signes plus nets et il faut bien reconnaître que ceux

que nous avons indiqués sont dans le diabète de la ménopause toujours frustes et à peine ébauchés.

Nous nous arrêterons moins longtemps sur le diabète insipide, car son association au diabète est de beaucoup moins fréquente et que, d'autre part, il entraîne rarement des troubles génitaux. Néanmoins, nous avons pu observer un cas assez curieux, non encore publié et qui nous a semblé présenter un rapport intéressant avec la maladie qui nous intéresse.

M^{me} X..., 29 ans, était jusqu'alors bien portante et absolument normale. Devenue veuve au mois d'octobre, elle se plaint depuis cette date de céphalées, de douleurs à la tête et au front. Elle remarque que ses règles augmentent d'abondance, deviennent irrégulières, puis s'espacent. En même temps, elle éprouve une sensation de soif intense et bientôt la polyurie est telle qu'elle la gêne considérablement, l'oblige à se relever constamment. Mais ce qui l'amène à consulter, c'est surtout toute une série de troubles sympathiques, bouffées de chaleur, sueurs abondantes, palpitations, troubles trophiques importants. Les cheveux tombent et cette femme, qui travaille dans la bonneterie fine, est obligée d'interrompre son gagne-pain, tant ses ongles écaillés, cassants, accrochaient la soie et abîmaient les objets.

Elle reste ainsi quatre ans, allant de médecin en médecin, sans qu'aucune thérapeutique ne donne de résultats. La polyurie augmente, pour atteindre 5 à 6 litres. La maladie de Basedow s'aggrave. Au moment où nous voyons cette femme, sa vie est devenue intolérable et le traitement antisiphilitique intensif qu'elle vient de subir n'a fait qu'aggraver le tableau.

A cette époque, chez cette femme encore jeune, les règles sont disparues depuis quatre ans, mais les bouffées de chaleur, les sueurs persistent.

Le pouls est à 114, mais le cœur présente des crises de tachycardie intense.

L'exophtalmie, le tremblement, un léger goitre, les troubles des phanères, sont confirmés par un métabo-

lisme de base à plus 35 %, les urines très abondantes sont claires, et s'il existe une légère glycosurie, elle se révèle transitoire; mais attirés à l'époque par l'étude du métabolisme des hydrates de carbone, nous faisons pratiquer un triangle d'hyperglycémie, qui se révèle nettement diabétique, de 1 gr. 05 au départ il monte à 1 gr. 80 au bout d'une demi-heure, 1 gr. 95 en une heure, 1 gr. 90 en une heure et demie, 1 gr. 75 trois heures après.

Les hormones gonadotropes dosées grossièrement sont très supérieures à la normale. La poudre de post-hypophyse ne produit qu'un effet palliatif léger et nous faisons pratiquer une série de radiothérapie hypophysaire. Dans la première séance, la malade se plaint d'une amaurose complète qui dure plusieurs heures, en même temps nous trouvons 40 grammes de sucre dans les urines. Puis dès les séances suivantes, l'amélioration se précise et un léger traitement iodé intercalé dans les douze séances de radiothérapie, amène la malade à se considérer comme guérie et à reprendre son travail. Les règles sont revenues deux fois dans le mois, le pouls est à 90, il n'y a pas eu de crise de tachycardie. La frilosité et le léger syndrome de Raynaud que présentait la patiente ont absolument disparues.

Par contre, si le triangle d'hyperglycémie est beaucoup moins grand, il garde encore une surface importante.

Ce cas est très proche de ceux que nous avons publiés en tête de cette thèse. Nous ne l'avons pas réuni aux autres car la glycosurie n'y est qu'intermittente et le principal symptôme est ici le diabète insipide. Il nous a semblé présenter néanmoins un grand intérêt par les parentés morbides qu'il nous permet d'entrevoir entre le diabète de la ménopause, le diabète hypophysaire, le diabète insipide et nous verrons bientôt avec quelle facilité on pourrait passer de la notion de diabète hormonal à celui de diabète purement nerveux d'origine centrale.

C'est d'ailleurs l'avis de Allan et Rowntree, qui, en

1931, ont décrit deux cas d'association de diabète sucré et de diabète insipide et de Lawrence et Mac Lance, qui en ont décrit un plus récemment avec insulino-résistance.

Tous ces cas cliniques, qui peuvent passer pour une véritable expérimentation, tendant à faire admettre un rapport étroit entre l'hyperproduction d'hormone gonadotrope signant un hyperpituitarisme et la glycémie signant un déséquilibre des hydrates de carbone.

Un fait encore plus curieux, sur lequel nous nous étendrons sous peu est signalé par Davidson et Allan, du John Hopkin's Hospital. Ces auteurs ont remarqué que, sur douze accidentés présentant une lésion cérébrale et sur dix-huit avec une fracture du crâne, la courbe de l'épreuve d'hyperglycémie après absorption de 25 grammes de glucose I. V., quelques jours après la blessure, donnait en général 50 minutes après un chiffre de sucre élevé et que ce chiffre descendait plus longtemps que normalement et, fait extrêmement curieux, les auteurs ont trouvé dans le liquide céphalorachidien de ces cas une teneur en hormone gonadotrope nettement élevée. Chez d'autres fracturés témoins, ni l'un ni l'autre des deux troubles n'existait.

C'est la seule observation de ce genre signalée. Remarquons toutefois que les nombreux auteurs qui ont étudié la glycosurie des fractures du crâne ne semblent jamais s'être intéressés à l'hypergonadotropie d'une recherche d'ailleurs peu facile.

Mais si les faits cliniques que nous venons de signaler sont symptomatiques, ils ne sont malheureusement pas suffisamment probants. A défaut d'une expérimentation physiologique sur l'animal, nous avons cru trouver la solution dans une série de dosages sur la femme normale. L'expérimentation animale était difficile de par la presque impossibilité actuelle de se procurer des ani-

ALLAN et ROWNTREE. — *Endocrinology*, 15, 97, 1931.

LAWRENCE et MALLANCE. — *Arch. Int. Méd.*, 9, 15, 1934.

DAVIDSON et ALLAN. — *Bull. John Hopkin's Hospital*, 1936.

maux. Surtout une tentative dans un laboratoire privé nous a montré l'absolue nécessité pour créer le diabète chez l'animal après ovariectomie, même avec des doses élevées d'hormone gonadotrope, de disposer d'une série animale à diabète héréditaire. Toutefois, nous avons pu observer que la glycémie passagère qui suit généralement l'injection d'hormone gonadotrope est chez l'animal ovariectomisé nettement plus importante que chez le normal. Reconnaissons néanmoins l'échec de cette tentative malheureusement trop peu importante pour qu'on puisse en tirer un enseignement. La raison et l'expérience clinique du diabète de la ménopause nous apprenaient d'ailleurs que les résultats de ces expériences étaient faussés au départ parce qu'il semble à peu près certain que ce diabète est héréditaire.

N'ayant pu poursuivre cette expérimentation, il nous a semblé que peut-être l'examen du chimisme sanguin des femmes normales se trouvant dans des conditions momentanées et physiologiques semblables à celles des ménopausiques diabétiques que nous avons vues, pourrait peut-être nous donner quelques renseignements complémentaires.

Dans un service hospitalier, nous avons pratiqué systématiquement un triangle d'hyperglycémie chez toutes les femmes en période menstruelle.

Cet examen a d'abord été pratiqué chez 30 malades de toutes sortes, mais dont aucune n'était diabétique, au milieu des règles et une seule fois : un examen pratiqué le huitième jour des règles servant de témoin.

Dans ces 30 cas observés nous avons pu faire trois groupes de résultats nettement discordants.

Le premier groupe comporte 9 femmes entrées à l'hôpital pour la plupart pour des accidents pulmonaires banaux. Ces femmes étaient jeunes, de 15 à 35 ans, elles avaient toujours été bien réglées, leurs règles étaient peu ou pas douloureuses. Cinq avaient eu des enfants. Chez huit femmes, le triangle d'hyperglycémie a été nor-

mal, on n'observe que les changements banaux qui se placent toujours, entre deux examens.

D'autre part, le chiffre de départ de la glycémie était nettement plus bas qu'entre les règles.

Les chiffres indiquent :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	15 ans	18 ans	22 ans	25 ans	29 ans	30 ans	31 ans	35 ans	35 ans
Surface du triangle . .	0,21	0,24	0,36	0,26	0,32	0,21	0,36	0,42	0,32
<i>Entre les règles.</i>									
Glycémie	0,94	1,02	0,96	1,10	1,02	0,88	1,08	1 g.	1 g.
Surface du triangle . .	0,23	0,23	0,41	0,22	0,27	0,22	0,30	0,46	0,35
<i>Pendant les règles.</i>									
Glycémie	0,85	0,94	0,88	1 g.	0,86	0,80	0,84	0,92	1 g. 02

Ces neuf femmes sont absolument normales. L'équilibre des hydrates de carbone n'est pas touché. Les quelques variations observées sont plus sûrement imputables à de petites erreurs de dosage qu'à une lésion même peu importante des organes régulateurs.

B) Le second groupe comprend seulement trois femmes qui représentent un cas assez curieux. La glycémie, huit jours après les règles, étant normale, le triangle d'hyperglycémie représentant une surface normale de l'ordre de 0 cm² 30, nous nous attendions à les classer dans le premier groupe quand, à notre surprise, nous avons pu constater que si, pendant les règles, le triangle de glycémie restait dans les mêmes proportions, la glycémie descendait vers 0 gr. 80, 0 gr. 75, chiffres que l'on peut considérer comme nettement hypoglycémiques chez l'individu normal.

La première était une jeune fille de 17 ans, réglée un peu tard, mais dont les règles semblaient normales. Elle pesait 54 kilos et était entrée à l'hôpital pour douleurs abdominales d'allure banale.

A jeun, la glycémie était de 1 gr. 02, le triangle d'hyperglycémie avant les règles de 0 cm² 28.

Le troisième jour des règles, d'ailleurs peu abondan-

tes, la glycémie à jeun était de 0 gr. 77 et le triangle de 0 cm³ 30. La glycémie retombant à 0 gr. 80 en une heure trois quarts.

La tension était et restait basse à 11-7 1/2 et nous fîmes une recherche du métabolisme de base à — 5.

Le réflexe oculo-cardiaque était plus intense pendant les règles que dans les périodes normales. Une série d'extrait thyroïdien fit diminuer son poids et ramena des règles plus abondantes. La glycémie, au cours de ces deuxièmes règles, reste à peu près normale à 0 gr. 90.

2° Chez une femme de 22 ans, fille de diabétique, mais non diabétique elle-même, puisqu'elle n'avait pas de glycosurie, que sa glycémie était à 1 gr. 10 et son triangle à 0 cm³ 42. L'examen à la période menstruelle montre que le triangle d'hyperglycémie est à 0 cm³ 38, mais la glycémie est à 0 gr. 80. Nous n'avons pu suivre cette malade, sa mère ménopausique vit son diabète nettement aggravé par la ménopause. Nous n'avons pu savoir si, au moment de ses règles, elle notait une amélioration.

3° Une femme de 30 ans, absolument normale quant aux règles, ne présentant aucun signe de diabète, est entrée à l'hôpital pour bronchopneumonie. Elle a eu un arrêt des règles pendant deux mois. Le troisième mois, alors que sa glycémie était auparavant de 1 gr. 02, le triangle de 0 cm³ 28, elle présente le deuxième jour de ses règles une glycémie à 0 gr. 82 et un triangle de 0 cm³ 30; la tension était normale à 12-8. Un métabolisme de base est absolument normal à + 5. Le réflexe oculo-cardiaque est très net, 10-10-6-7-10.

Nous croyons possible et intéressant de rapprocher de ces trois cas celui infiniment plus suggestif que le professeur Carnot a publié dans le *Bulletin* de la Société Médicale des Hôpitaux et qu'il a appelé un cas de diabète ovarien. Certes la différence est grande puisqu'il s'agit ici d'une femme diabétique et diabétique autant qu'il semble par manque de folliculine et affolement de l'hypophyse non freinée.

Mais il est extrêmement curieux de constater la baisse importante de la glycémie au cours des règles.

Brièvement résumé, il s'agit d'une femme de 36 ans qui entre à l'hôpital en 1926, avec une glycémie à 2 gr., 100 grammes de sucre par jour dans les urines et un peu d'acétone. Elle a maigri de 10 kilos et la fonte musculaire et la dénutrition sont impressionnantes. Elle raconte que deux ans avant elle a eu des troubles de la menstruation, un retard des règles, puis une aménorrhée et, en même temps, apparition du diabète. Jusqu'ici cette observation entrerait assez bien dans le cadre de notre diabète de la ménopause. L'acétone disparaît avec 49 unités d'insuline. Mais les règles réapparaissent et le sucre, équilibré par 40 unités d'insuline, ne nécessite plus que 10, puis 5 unités. Au fur et à mesure qu'on s'éloigne des règles, la glycosurie augmente et la veille des règles elle est de plus de 200 grammes, mais dès l'apparition des règles, elle tombe à 20, et même 10, pour reprendre selon un rythme parallèle au rythme cataménial. Même dans les périodes aménorrhéiques, la courbe glycosurique accuse à la date des règles un important fléchissement, « comme si l'action endocrine de l'ovaire était suffisante pour exercer son effet hypoglycémiant, mais sans pouvoir déclencher le flux menstruel ».

Nous verrons plus loin qu'il suffit d'établir chez la malade une folliculinémie suffisante pour voir disparaître un diabète qui menaçait de devenir grave.

Ajoutons que parmi les très nombreux auteurs qui ont cherché la glycosurie et mieux la glycémie au cours des règles, seuls O'Key et Hoffmann l'ont trouvé régulièrement diminuée.

Etant donné qu'ils ont fait porter leurs investigations sur un petit nombre de femmes, nous pouvons croire que, par une suite de coïncidences, ils sont tombés sur des cas semblables à ceux que nous venons d'indiquer.

(¹) Dans la statistique que nous venons d'établir, le plus grand nombre de femmes entrent dans le troisième groupe, avec glycémie augmentée pendant les règles.

Reconnaissons tout de suite que c'est normal. Nous avons fait nos recherches dans un hôpital, sur des malades. Nous les avons fait porter de préférence sur des femmes ayant des troubles génitaux et nous verrons que, parmi les malades présentant une hyperglycémie menstruelle, celles-ci sont les plus nombreuses.

Dix-huit femmes entrent dans le troisième groupe. Aucune n'est absolument normale, non pas que nous considérions la cause de leur entrée à l'hôpital, raisons diverses allant du phlegmon des gaines à la colibacillose, mais considérant leur état physiologique habituel. Nous les avons classées en trois groupes, moins d'après les variations de leur glycémie que d'après les signes cliniques annexes.

1° Un premier groupe de cinq femmes, déjà âgées de 35 à 40 ans, toutes sont obèses ou ont une tendance à l'obésité.

A) Une femme, âgée de 37 ans, mesure 1 m. 62 et pèse 72 kilos, loin de maigrir lors des récentes restrictions, elle a augmenté; son abdomen présente des vergetures; elle n'est pas mariée, n'a pas d'enfant. Règles peu abondantes, mais régulières, douloureuses.

Avant les règles : glycémie, 0 gr. 90; triangle, 0 cm² 52.

Pendant les règles : glycémie, 1 gr. 20; triangle, 1 cm² 02.

La glycémie d'épreuve monte à 1 gr. 70 et s'étale sur deux heures trois quarts.

B) Une femme âgée de 35 ans. Elle pèse 102 kilos, est énorme et est entrée pour douleurs à type sciatique. Elle présente de nombreuses vergetures, l'adiposité est plus marquée au bassin, elle a des plaques de cellulite. Elle remarque qu'elle mange et boit plus pendant ses règles.

Avant les règles : glycémie, 1 gr. 05; triangle, 0 cm² 65.

Pendant les règles : glycémie, 1 gr. 12; triangle, 1 cm² 10.

Les trois autres femmes ont toutes trois 38 ans. Elles ont toutes une tendance à l'obésité.

Leur glycémie normale autour de 1 gramme entre les règles, oscille de 1 gr. 10 à 1 gr. 15 pendant les deux premiers jours des règles. Elle retombe ensuite vers 1 gramme à partir du quatrième jour.

Le triangle d'hyperglycémie montre des différences plus nettes.

De 0 cm³ 35, 0 cm³ 25 et 0 cm³ 42, il passe réciproquement à 0 cm³ 62, 0 cm³ 55 et 0 cm³ 72. Ces chiffres plus élevés persistent jusqu'au quatrième jour des règles.

2° Nous avons fait un deuxième groupe de deux femmes, de 18 et 20 ans, filles de la même mère diabétique. Toutes deux ont présenté de la glycosurie au moment de la puberté, elles ont des règles peu abondantes, durant trois jours, et très douloureuses.

La première : 1 m. 60, 53 kilos, présente avant ses règles : glycémie, 0 gr. 88; triangle, 0 cm³ 71.

Le deuxième jour des règles : glycémie, 1 gr. 20; triangle, 1 cm³ 05.

La seconde : 1 m. 62, 52 kilos, est plus maigre.

Avant les règles : 1 gr. 05; triangle, 0 cm³ 52.

Deuxième jour des règles : 1 gr. 23; triangle, 1 cm³ 33.

Ce sont les seules filles de diabétique que nous ayons pu observer et nous croyons que l'on se trouve ici en présence de ce que Joslin appelle potential diabet.

Il s'agit vraisemblablement d'enfants qui, plus tard, auront un diabète vrai.

Parmi les onze femmes restantes, il en était de tous âges, de toutes classes sociales. Toutes ont présenté une augmentation soit de la glycémie, soit du triangle, l'augmentation la plus importante portait d'ailleurs plutôt sur le triangle. Celui-ci nous a semblé un moyen infiniment plus fin que la glycémie de déceler les troubles de l'équilibre des hydrates de carbone.

Parmi ces onze femmes :

Trois avaient de tout temps des troubles des règles. Il s'agissait de jeunes filles de 17 à 23 ans. Elles étaient

réglées tous les mois, mais de règles peu abondantes, avec des retards habituels. L'une d'elle même était habituée à des arrêts des règles de deux à trois mois; pour toutes, étant donné l'activité de la folliculine, il semble que l'on se trouve en présence d'hypoovarie.

Avant les règles	Glycémie. . .	0,97	1,05	1,02
	Triangle. . .	0 cm ³ 40	0 cm ³ 38	0 cm ³ 23
Pendant les règles	Glycémie. . .	1 gr. 15	1,18	1,19
	Triangle. . .	0 cm ³ 80	0 cm ³ 87	0 cm ³ 90

Cinq n'avaient pas de troubles des règles. Elles ont contracté une annexite gonococcique. Depuis, après une période de pertes blanches, elles ont toutes présenté une salpingite passée à la chronicité. Depuis, les règles sont peu abondantes, irrégulières, à éclipses.

Avant les règles	Glycémie. . .	0,88	0,97	1,02	0,95	1 gr.
	Triangle. . .	0,32	0,40	0,36	0,25	0,35
les règles	Glycémie. . .	1,12	1,22	1,17	1,12	1,22
Pendant	Triangle. . .	0,97	1,15	0,95	0,77	1,27

Enfin, une femme de 32 ans présentait un kyste de l'ovaire avec pratiquement aménorrhée depuis un an. Elle était à l'hôpital en instance d'opération, quand nous l'avons examinée. Elle présentait des règles d'une journée, pratiquement inexistantes. Pendant cette période, elle se plaint de troubles sympathiques et elle a remarqué qu'elle buvait et mangeait plus que d'habitude. On constate dans les urines des traces de sucre.

Avant les règles	Glycémie. . .	1 gr. 05	Triangle. . .	0 cm ³ 75
Pendant les règles	Glycémie. . .	1 gr. 25	Triangle. . .	2 cm ³

Après l'intervention, conservatrice au maximum et un traitement par la folliculine :

Avant les règles	Glycémie. . .	1 gr. 07	Triangle. . .	0 cm ³ 45
Pendant les règles	Glycémie. . .	1 gr. 12	Triangle. . .	0 cm ³ 85

Les deux dernières femmes de cette série de onze présentaient des troubles génitaux, étaient entrées à l'hôpital pour pertes blanches abondantes avec métrite. Les troubles de la glycémie ont été moins nets :

Avant les règles	Glycémie.....	1 gr. 05	1 gr. 03
	Triangle.....	0,42	0,27
Pendant les règles	Glycémie.....	1 gr. 13	1 gr. 18
	Triangle.....	0,87	0,80

A ces résultats personnels, nous pouvons adjoindre un grand nombre de chiffres et de statistiques établis par de nombreux auteurs. La recherche de la glycémie au cours des règles semble avoir intéressé dans tous les pays, et particulièrement en Allemagne, nombre de chimistes. Au début, ils ont cherché surtout la glycémie sans obtenir de grands résultats. Ceux qui ont dosé la glycémie sont, en général, tombés d'accord pour constater une augmentation. Ce n'est que tout récemment que les Allemands et les Américains se sont servis de tests plus précis, assimilables tous à l'épreuve d'hyperglycémie, et leurs statistiques sont alors très proches de la nôtre, constatant que, dans la moitié des cas, environ, il ne se produit aucun changement dans le métabolisme des hydrates de carbone, et que la glycémie est légèrement augmentée dans l'autre moitié des cas.

La revue de toutes les publications sur la question serait longue et particulièrement fastidieuse; nous les avons résumées et nous nous bornerons à en citer la référence.

Les auteurs qui ont remarqué une diminution, soit de la glycémie, soit d'une épreuve quelconque d'hyperglycémie, soit une augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone, sont peu nombreux. Aucun n'est d'ail-

leurs absolument affirmatif, puisqu'au cours d'une expérimentation postérieure, ils ont surtout remarqué une hyperglycémie.

Citons Frey, qui ne propose aucune pathogénie. Deux ans après, il se range parmi les auteurs qui trouvent une hyperglycémie. O'Key trouve d'abord une tolérance aux hydrates de carbone, augmentée puis, un an après, avec Robb il note une légère hyperglycémie.

De tous les autres auteurs qui ont constaté une hyperglycémie, nous ne nous arrêterons qu'à ceux qui donnent une tentative d'explication.

Nous verrons d'ailleurs que ces tentatives pathogéniques sont extrêmement variées et que leur nombre n'a d'égal que celui des organes qui entrent tant soit peu dans le métabolisme des hydrates de carbone.

C'est ainsi que Kahler, en 1919, Kustner (1922), Halig (1924), Van Noorden (1924), avaient plutôt tendance à considérer cette glycémie, d'ailleurs élevée, comme un diabète passager.

Ce n'est pas l'avis de Rosenbloom qui, en 1921, seul de son cas, lui trouve plutôt une origine hyperthyroïdienne.

Dès 1927, l'opinion évolue et la majorité des auteurs se rapporte à une libération vraisemblablement sympathique du glycogène hépatique.

C'est ainsi que, suivant Hoffman, Pucher constate une légère augmentation pré-mensuruelle du sucre sanguin, qui a son acmé pendant les règles et est suivie d'une chute brutale vers le cinquième jour; il fait rentrer ces variations dans des oscillations plus larges.

FREY. — *Klin. Woch.*, 1924, 1319.

OSKEY. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1924, 74.

ROBB. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1925, 165.

KAHLER. — *Wien. Klin. Woch.*, 1919.

KUSTNER. — *Monat. für Gebvrt.*, 1933, 119.

HEILIG. — *Klin. Woch.*, 1924.

VAN NOORDEN. — Déjà cité.

ROSENBLOOM. — *Journ. Am. Med. Ass.*, 1921.

PUCHER. — *The Journ. of Nutrit.*

Bloch et Bergel signalent le même fait, qu'ils rapportent à la même cause. Kauffmann et Mühlbock décrivent la même élévation de la glycémie et constatent expérimentalement une diminution du glycogène hépatique qui leur donne la clef du problème. Tredsdon Llewelyn et Wilson, qui reprennent la question admirablement en 1933, donnent une statistique portant sur 38 malades. Ils constatent une augmentation de 80 %, portant surtout sur les malades ayant des troubles menstruels.

Chez les 20 % restant, ils se bornent à noter des douleurs au cours de règles apparemment normales. Eux aussi mettent au premier plan la diminution du glycogène hépatique. Nous verrons que rapidement ils se rallient à l'opinion des auteurs qui attachent une importance primordiale aux troubles hypophysaires.

Enfinger, déjà, en 1932, au cours d'un travail très intéressant sur les modifications du glycogène sanguin au cours de la grossesse et du cycle menstruel, bien qu'il rapportât la cause principale de la thyroïde, envisageait déjà une participation hypophysaire analogue à la thyroxine. D'autre part, il notait qu'au cours des troubles menstruels, la glycémie était plus augmentée que normalement, sa statistique porte sur 65 femmes. Toutes celles qui ont des règles très diminuées ou supprimées présentent une augmentation nette de la glycémie et une diminution de la sensibilité à l'insuline.

Les Italiens Werner, Macchiarulo, signalent eux aussi qu'au cours des règles le sucre est surtout augmenté chez les femmes obèses ou chez celles qui présentent une lésion génitale et particulièrement ovarienne.

Puis ils passent nettement dans le camp des auteurs qui donnent la primauté à une activité hypophysaire. C'est l'avis de Santamaria et Bupia, qui vont plus loin puisqu'ils parlent parmi les premiers du diencéphale.

BLOCH-BERGEL. — *Wien. Arc. f. Int. Med.*, 29, 1933.

KAUFMAN et MÜHLBOCK. — *Klin. Woch.*, 21 juin 1930.

TREDSDOM-LLEWELIN. — *Col. et Wegt. Med.*, 375, mai 1936.

ENFINGER. — *Mon. für Gebur. u. Gyn.*, décembre 1932.

WERNER. — In *Med. Calif. et West. Ass.*

MACCHIARULO. — *Rass. d'ost. et gyn.*, 195, avril 1930.

Castex et Steingart, étant Argentins, en avaient lancé la première hypothèse dès 1929.

Nous nous arrêterons plus longtemps sur les trois publications qui nous ont paru les plus détaillées et les plus symptomatiques, tout d'abord celle d'Asinelli et Pier, qui constatent d'abord l'hyperglycémie habituelle, mais offrent une statistique plus détaillée; ils croient à une hyperglycémie menstruelle légère chez la femme saine. Mais ils citent deux cas d'hypoglycémie chez deux ovariennes qui sont d'ailleurs plutôt des hypohypophysaires. L'augmentation la plus nette porte surtout sur des femmes présentant soit une annexite et salpingo-ovarite, soit un fibrome. Ils ajoutent quelques cas de diabétiques avec nette augmentation pendant les règles. Dans tous les cas, la courbe d'hyperglycémie est plus haute le deuxième jour des règles et elle est au plus bas le huitième jour.

Si Peperkorn s'est intéressé tout particulièrement au trouble de la glycémie menstruelle chez la diabétique, chez laquelle il constate une aggravation presque habituelle pouvant aller jusqu'au coma, sa statistique et surtout sa conclusion sur la femme normale nous ont semblés dignes d'intérêt.

« Chez la femme bien portante, le métabolisme hydrocarboné est très souvent troublé pendant les règles. Notre observation porte sur 15 femmes chez qui il existe une hyperglycémie menstruelle et où la glycosurie apparaît ou augmente. L'aggravation débute deux jours après le début des règles et persiste pendant toute leur durée. Dans quelques cas l'équilibre se rétablit incomplètement et la maladie évolue par poussées correspondant aux périodes menstruelles, pour s'aggraver vers la préménopause. La plupart du temps ces phénomènes sont passagers et la glycosurie et la glycémie reviennent à leur taux initial.

Puis l'auteur cite deux cas de jeunes filles diabéti-

ques qu'il a suivies avec grand soin et chez qui la glycémie double en général pendant quatre jours des règles. L'un de ces cas se termine par un coma mortel. Un autre cas où la glycémie double de chiffre pendant certaines périodes menstruelles et surtout pendant celles où l'on constate une oligoménorrhée.

Citons enfin plusieurs statistiques particulièrement évocatrices d'Auerbach, dont les chiffres sont extrêmement proches des nôtres. L'auteur remarque d'abord que chez la femme saine, la glycosurie est pratiquement introuvable au cours des règles. Par contre, l'épreuve de sensibilité au glucose montre le plus souvent un trouble de l'équilibre des hydrates de carbone.

Puis, prenant 39 femmes et 6 hommes témoins, il cherche les troubles de la glycémie en s'assurant qu'aucun changement de régime ne peut troubler les résultats. Enfin donnant à chaque individu 50 grammes de glucose, il prend la glycémie de quart d'heure en quart d'heure et garde le chiffre le plus élevé entre les règles et huit jours après les règles.

La courbe de cette glycémie montre deux groupes très nets. 30 femmes, dont le chiffre d'hyperglycémie est soit égal, soit plus bas pendant les règles; 29 où la glycémie est nettement plus élevée.

Prenant les chiffres les plus typiques, il donne :

GROUPE I :							
Entre les règles.	96	144	141	125	111	96	85
Pendant les règles	88	113	119	113	100	88	76
GROUPE II :							
Entre les règles	84	139	129	120	109	92	77
Pendant les règles	94	154	158	149	133	106	97

Et il note, sans donner de détails, que le groupe II est formé de femmes plus fortes, obèses, à système pileux

PÉPERKORN. — *Möncb. Med. Woch.*, 28 octobre 1932.

AUERBACH. — *Arch. Int. Med. Ex.*, septembre 1937, 419.

de type masculin, ayant des règles irrégulières, des annexites et, d'une manière générale, moins bien réglées que celles du groupe I.

Que pouvons-nous déduire de ces diverses statistiques? Tout d'abord, et malgré l'avis de ceux qui constatent toujours une hyperglycémie pendant les règles, nous croyons que chez la femme normale, parfaitement saine, il n'y a ni glycosurie ni hyperglycémie, et à peine une légère augmentation de la sensibilité aux hydrates de carbone. Chez la femme saine, l'équilibre des hydrates de carbone assuré par un système hormonal et nerveux très différencié, par des substances tampons en réserve suffisante est trop stable pour qu'un trouble passager puisse se faire sentir.

Par contre, dès qu'une lésion quelconque a sensibilisé le système d'équilibre, le déséquilibre hormonal qui déclenche les règles suffit à entraîner une modification de la glycémie, sensible surtout aux épreuves de laboratoire. C'est ce qui se passe dans près de la moitié des cas. Quelles sont les lésions dont nous avons constaté plus particulièrement l'efficacité en cette matière.

Avant toute chose, un trouble préexistant des organes régulateurs du sucre.

Pancréatique dans le diabète vrai.

Thyroïdien dans la maladie de Basedow.

Hépatique chez certaines insuffisantes hépatiques, où le foie semble mettre plus facilement en liberté le glycogène.

Sympathique chez certaines femmes hypernerveuses. Mais cela nous le savions déjà et les règles ne font alors qu'aggraver les symptômes en aggravant la lésion initiale. Plus intéressants nous semblent les troubles que nous avons constatés.

L'obésité, non pas tellement qu'elle soit la preuve d'un diabète en puissance, comme le voudrait Joslin. Car elle n'accompagne pas, surtout actuellement, une mauvaise hygiène digestive, mais bien plutôt un trouble hypophysaire.

Nous avons trouvé, en effet, toujours des vergetures, un système pileux à type masculin, une hypersympathicotonie, tous signes faisant immédiatement penser à l'hypophyse.

Les troubles ovariens, et tout particulièrement une hypoménorrhée, non pas primitive mais secondaire, et nous avons vu à quel point tout trouble ovarien retentit sur l'hypophyse.

Cette explication nous semble la seule possible, car nous ne voyons pas comment l'hypofolliculinémie pourrait donner une glycosurie.

Les annexites, et nous ne pensons pas qu'elles agissent ici en tant qu'infection, mais bien plutôt par leur retentissement sur l'ovaire et par là même sur l'hypophyse.

Nous ne suivons pas exactement Tredston et Wilson dans leur pathogénie.

« L'hormone hyperglycémisante contre-insulaire passe dans le liquide céphalorachidien et stimule le centre du sucre du bulbe. Ce centre, à son tour, par le sympathique, stimule la surrénale. D'où libération d'adrénaline qui agit sur le foie en relâchant le glycogène hépatique.

Car il nous manque le *primum moriens*. Il est vraisemblable que, chez une femme chez qui le système d'équilibre des hydrates de carbone est déjà près de la rupture, le choc neurohormonal des règles déclenche un déséquilibre qui entraîne l'hyperglycémie, nous connaissons au moins trois facteurs d'équilibre :

Le couple sympathique-vague ;

Le couple insuline-adrénaline hormone glycogénotrope ;

Le couple foie- (réserve de glycogène) muscles (brûleur de glycogène) ;

Sans compter de nombreux autres facteurs plus ou moins réducteurs, hormone thyroïdienne, vitamines surtout B2, la vagotonine, etc.

Que l'un de ces facteurs soit troublé, et l'on observe

un des signes dont nous disons que leur seule observation permet d'affirmer une hyperglycémie pendant les règles : légère hyperthyroïdie, hypersympathicotonie, troubles hypophysaires, syndrome du petit hépatique. Chez une femme présentant un de ces syndromes, le choc des règles déclenchera un trouble sensible des hydrates de carbone. Sommes-nous en présence, selon l'excellente expression de M. Chiray, d'une endocrinose ou d'une poussée endocrinienne.

Indéniablement, dans ce cas, de poussée endocrinienne, puisque d'ailleurs l'équilibre se rétablit et que, d'autre part, le facteur important est moins le corps hormonal surajouté que le déséquilibre qu'il produit. Mais la limite est floue et, en tout cas, le point de départ est certainement toujours un hyperpituitarisme. Si nous ne pouvons pas dire que l'hyperglycémie des règles soit une maladie endocrinienne vraie, toutes les gradations sont possibles et s'observent et entre autres, l'observation de Peperkorn, nous permet d'affirmer que cette glycosurie menstruelle, qui évolue par poussées et s'aggrave à la ménopause, fait la jonction entre cette poussée endocrinienne des règles et l'endocrinose véritable par hypertituitarisme que signe le diabète de la ménopause.

Cette distinction entre endocrinose et poussées endocriennes, distinction entre les deux termes de laquelle nous trouvons d'ailleurs tous les stades de gradation, nous allons la retrouver dans l'étude clinique que nous avons tenté de faire du sang d'un certain nombre de femmes ménopausiques. Cette étude porte d'abord sur les cas de diabète de la ménopause que nous avons déjà publiés et sur douze femmes ménopausiques, entrées à l'hôpital pour de toutes autres raisons que leur glycosurie.

Sur ces douze femmes, aucune n'avait d'antécédent diabétique, à aucun moment on n'avait constaté la moindre glycosurie, elles ne s'étaient jamais plaintes d'un quelconque signe clinique de diabète.

La glycosurie, à partir de l'installation des signes fonctionnels de la ménopause, n'a jamais manqué.

Chez cinq femmes elle n'existait qu'à l'état de traces décelables à un examen direct, mais impondérables.

Chez quatre femmes, qui présentaient des signes fonctionnels intenses et se plaignaient surtout de bouffées de chaleur, la glycosurie est montée dès le huitième jour et est restée plusieurs mois entre 7 et 15 grammes.

Chez trois femmes elle a dépassé 20 grammes.

La glycémie nous a donné des résultats approchants.

Chez les cinq femmes où la glucosurie était légère, la glycémie n'a pas subi de changements appréciables.

Chez les sept autres, nous avons observé une augmentation qui, chez deux d'entre elles, qui pourtant n'avaient pas la glycosurie la plus élevée, a dépassé 1 gr. 30 et 1 gr. 35.

Mais nous nous sommes surtout attachés à l'étude du triangle d'hyperglycémie qui nous a semblé un moyen plus précis de recherche d'un trouble de l'équilibre des glucides.

Pour trois femmes le triangle était suffisamment bas pour qu'on puisse affirmer qu'il n'y avait aucun changement. Les chiffres de surface étaient 0 cm³ 27, 0 cm³ 32, 0 cm³ 35. Ces chiffres, absolument normaux; par contre, dans les neuf autres cas, alors que jamais la glycémie n'a été très élevée, la surface de triangle nous a paru d'allure nettement diabétique; nous allons les étudier en détail en mettant en face les signes cliniques les plus nets.

TRIANGLE D'HYPERGLYCÉMIE

- 0 cm. 72 Femme de 42 ans, ménopause normale, traces de glycosurie, glycémie à 1 gr. 05. Les signes fonctionnels ont l'intensité habituelle.
- 0 cm. 85 Femme de 43 ans. Ménopause normale, traces de glycosurie. Glycémie à 1 gr. 03. La malade se plaint d'une augmentation de poids : 3 kg. en deux mois. Il n'y a jamais eu de troubles des règles.
- 1 cm. 05. Femme de 39 ans, a présenté des pertes abondantes dans la période prémenstruelle. Glycosurie 12 grammes par jour. Glycémie 1 gr. 12, la malade a fort grossi, surtout des hanches. Les bouffées de chaleur l'ont gênée pendant un mois très fortement, la folliculine 50.000 U. int. cinq fois par mois, a fait disparaître les signes, même la

- glycosurie. Le triangle deux mois après était à 0 cm. 55.
- 0 cm. 90. Femme de 41 ans. Ménopause normale, glycosurie 17 gr. par jour, glycémie 1 gr. 10. La folliculine a ramené la glycémie à 1 gr. 05 au bout de deux mois. 250.000 U. int. par mois.
- 1 cm. 62. Femme de 42 ans. La ménopause a été brutale, sans phase préménopausique, les bouffées de chaleur sont très intenses, avec sueurs nocturnes abondantes. R. O. C. 10-10-9-9-11. La malade a très soif et urine plus de 2 l. 1/2. Glycosurie 12 gr., glycémie 1 gr. 17.
- 1 cm. 42. Femme de 32 ans, ménopause artificielle chirurgicale, signes fonctionnels très nets, glycosurie 10 gr., glycémie 1 gr. 15, la folliculine, d'abord 250.000 U. par mois, puis 500.000 pendant trois mois, fait disparaître les signes fonctionnels, le triangle reste aux environs de 1 cm. 2.
- 2 cm. 50. Femme de 40 ans. Ménopause précédée de troubles menstruels pendant un an avec phases d'aménorrhée. T. A. 18-12 depuis toujours. Glycosurie 40 gr. par jour, glycémie à 1 gr. 43. Le régime fait diminuer la glycémie à 1 gr. 20. La glycosurie oscille autour de 20 gr.
- La folliculine améliore les bouffées de chaleur, la polydypsie et surtout le prurit vulvaire violent. La malade continue à grossir. Malgré 500.000 U. int. par mois, au bout de trois mois le triangle d'hyperglycémie reste autour de 2 cm. La glycémie est tantôt normale, tantôt à 1 gr. 10.
- 0 cm. 90. Femme de 43 ans. Ménopause normale. Glycosurie à 10 gr., glycémie 1 gr. 14.
- 1 cm. 45. Femme de 41 ans. Ménopause précédée de troubles menstruels qui ont nécessité son hospitalisation. On a cru un moment à un néo du corps. La biopsie a été négative. La malade a été réglée tard. Les règles n'ont jamais été régulières. Glycosurie 30 gr., glycémie 1 gr. 25. La malade présente une obésité, surtout des hanches. Elle a des vergetures et se plaint d'un prurit tenace. Il faut un traitement important, une injection journalière de 50.000 U. int. de folliculine pendant quinze jours pour venir à bout du prurit. Une perte sanglante se produit à cette époque. Et on constate alors qu'il n'y a plus de glycosurie. Le triangle d'hypoglycémie est 0 cm. 82 et 0 m. 90.
- 2 cm. 65. Femme de 39 ans. Ménopause avancée brutale sans prodromes. Réglée à 15 ans, ses règles ont toujours été irrégulières de temps et d'abondance. Sa tension artérielle a toujours été élevée, actuellement 22-15. Depuis trois mois, début de sa ménopause, elle se plaint de troubles fonctionnels extrêmement intenses, bouffées de chaleur, vertiges qui la forcent à s'aliter. Sueurs profuses, un prurit anovaginal s'est établi deux mois après la ménopause. Glycosurie 35 gr. à 40 gr., glycémie 1 gr. 27. Elle grossit de 5 kg. en trois mois. Elle reçoit 50.000 U. int. de folliculine le premier jour, 100.000 les six jours suivants, puis 50.000 tous les deux jours. En même temps on institue un régime sévère à 70 gr. d'hydrates de carbone.

Les signes fonctionnels s'améliorent, la glycosurie n'apparaît plus qu'à l'état de traces, la glycémie reste élevée autour de 1 gr. 10. Le triangle de glycémie autour de 2 cm. 2, le prurit cesse.

Quatre mois après elle continue son traitement, 50.000 U. de folliculine quatre fois par mois. La glycosurie n'est pas réapparue, la glycémie est à 1 fr. 02. Le triangle reste aux environs de 1 cm. 80. Il est nettement diabétique, mais il n'existe plus aucun signe clinique de diabète et la malade s'estime guérie.

Que pouvons-nous conclure de ces observations qui, malheureusement, portent sur un trop petit nombre de cas? Nous avons pris les femmes dans tous les milieux sociaux. Aucune n'appartenait à une famille diabétique. Pratiquement, toutes ont présenté une glycosurie et il a suffi d'un test un peu plus précis que la grossière glycémie pour que nous constations chez neuf femmes sur douze un trouble net du métabolisme des hydrates de carbone de type diabétique.

Certes ce trouble n'est pas allé chez la majorité de nos malades jusqu'au diabète, certes il s'est amélioré très rapidement. Néanmoins, dans deux cas, le triangle d'hyperglycémie, la glycémie, la glycosurie étaient cette fois nettement diabétiques. La disparition rapide des signes fonctionnels a fait croire à une guérison. Remarquons toutefois que le triangle d'hyperglycémie n'a pas suivi la même courbe d'amélioration et qu'il a continué à indiquer qu'il existait dans l'édifice de l'équilibre des hydrates de carbone, une fissure qui prouvait combien le choc ménopausique l'avait secoué et combien fragile il était resté.

Nous ne reprendrons pas la discussion de la pathogénie de ces troubles, que nous considérons quant à nous comme hypophysaires. Il semble qu'à la période critique presque toutes les femmes présentent un état para-diabétique. Son évolution bénigne, son peu de signes cliniques font qu'il passe le plus souvent inaperçu. Si on en fait le diagnostic, on s'empresse de le ranger dans les glycosuries de la ménopause. Il offre néanmoins un intérêt, d'abord en ce sens qu'il prouve un état de déséquilibre qui ouvre la porte à toutes les complications, ensuite à cause de la facilité de son traitement par la fol-

liculine. Preuve de plus, à notre avis, de l'origine hypophysaire de cette glycosurie, l'action favorable des hautes doses de folliculine, tant dans ces glycosuries bénignes que dans le diabète de la ménopause sera étudiée au chapitre suivant.

TRAITEMENT DU DIABETE PAR LA FOLLICULINE

La thérapeutique du diabète, qui était restée longtemps embryonnaire puisque seul le régime semblait avoir une action, a reçu une impulsion extraordinaire de la découverte de l'insuline. Depuis ce temps ont été détrônés tous les moyens annexes de réduire la glycosurie, petits moyens qui semblaient peu efficaces devant les résultats miraculeux de l'hormone. Puis on s'aperçut que si l'insuline était le médicament spécifique du diabète pancréatique, certaines glycosuries lui résistaient de manière suffisamment étonnante pour qu'on fasse de l'insulino-résistance la principale caractéristique d'une autre sorte de diabète, le diabète hypophysaire.

On s'est donc trouvé dans la nécessité de rechercher de nouveaux médicaments, nécessité d'autant plus urgente que l'insuline est devenue difficile à trouver et que les doses énormes nécessaires pour améliorer un diabète hypophysaire obligent à abandonner ce médicament.

Nous étudierons plus loin les diverses thérapeutiques proposées. Rappelons que l'hypophysectomie, rarement pratiquée, la radiothérapie hypophysaire, la sidération hypophysaire, ont leurs défenseurs acharnés et que toutes semblent donner un pourcentage égal de guérisons. Mais il nous a semblé que, pour ce diabète hypophysaire spécial qu'est le diabète de la ménopause, il était une thérapeutique aussi élégante que facile, la sidération hypophysaire par hormones génitales et, tout particulièrement, par la folliculine.

Cette thérapeutique n'est pas nouvelle. Autant qu'il semble, c'est Cristofolletti qui, le premier, en 1911, si-

gnale le résultat heureux d'une thérapeutique d'extrait ovarien complet sur une femme diabétique castrée. Il en tire immédiatement une conclusion pathogénique et établit un antagonisme entre la sécrétion ovarienne et surrénale. N'ayant pu contrôler ce cas heureux, Botella Llusia et Elek démontrent que de faibles doses d'extrait ovarien, loin de faire diminuer la glycémie de la femme normale, augmentent la teneur en sucre et au contraire de Cristofolletti, ils établissent l'analogie d'action de la folliculine et de l'adrénaline. Les chercheurs modernes ont d'ailleurs démontré l'exactitude de leurs vues. Mais s'ils avaient raison, Cristofolletti n'avait pas tort. Il est vraisemblable que le diabète qu'il décrit chez une femme récemment castrée était un diabète hypophysaire. C'est tout le drame de la thérapeutique folliculinique. Elle ne peut avoir que les succès de ses indications et selon que les expérimentateurs l'ont mis en œuvre contre des diabètes simples ou des diabètes de la ménopause, ils en ont dit pis que pendre ou l'ont portée aux nues.

C'est ainsi que Cornil, en 1926, signale l'action heureuse des hormones sexuelles mâles sur le diabète tant de l'homme que de la femme et que Cannaro Formiguera décrivant à la même époque un diabète de la ménopause que nous avons signalé dans nos observations, s'étonne du succès de la folliculine.

Puis nous entrons dans l'ère classique et c'est Carnot qui utilise des doses importantes de folliculine pour guérir ce diabète curieux qu'il avait appelé diabète ovarien. La même année, Rathery et ses collaborateurs, utilisant de faibles doses de folliculine, publient une série de très nettes améliorations qui incitent Rathery et Kourilsky à publier toute une expérimentation sur le chien, peu convaincante à vrai dire, car les auteurs, faute de connaître les lois qui régissent l'équilibre des

CRISTOFOLETTI. — *Gynäk. Rund.*, 1911, 113, 161.

ELEK. — *Zent. f. d. Ges. Exp. Med.*, 1932, 127.

BOTELLA LLUSIA. — *Arc. de Med. Cir. et Esp.*, 30 mai 1936.

CORNIL. — *C. R. Soc. Bio. Nancy*, février 1926.

CANNARO FORMIGUERA. — In TARDE.

hydrates de carbone, font appel à une sollicitation de la sécrétion d'insuline par l'hormone génitale...

L'hypoglycémie observée est d'ailleurs peu importante et le plus souvent éphémère.

A la même époque, Kylin, d'abord seul puis en association avec Gyp, constate lui aussi l'action hypoglycémisante du testostérone chez le chien et chez le diabétique.

L'école italienne, qui s'est toujours intéressée à la question de la thérapeutique du diabète, publie dès lors régulièrement des observations. C'est Candela qui, au cours d'une revue générale de la thérapeutique folliculinique, signale l'hypoglycémie par atrophie des surrénales. C'est Camano, en 1934, qui, plus proche de la vérité, établit la première monographie sur l'action de la folliculine dans le diabète. Considérant tous les diabètes comme faisant partie de la même catégorie, l'auteur s'étonne de l'action capricieuse de la thérapeutique. Cansoli, relevant une autre statistique, considère l'hormone folliculinique comme inhibitrice du pancréas. Brucelli la considère comme antagoniste de la folliculine.

La même année, Raab, en Allemagne, publie toute une série d'expérimentations sur l'action de la folliculine sur le métabolisme des hydrates de carbone; Joslin signale sans s'y arrêter cette thérapeutique. Jusque-là d'ailleurs, l'Amérique reste réticente et c'est de là que part la réaction. Jones et Mac Gregor, expérimentant sur quatorze diabétiques graves, reconnaissent ne pas avoir obtenu d'amélioration sensible. Collens, Slo-Blodkin, Rosenblat, après essai plus important encore, ne signalent que des résultats variables. Wilder et Wilbur

RATHERY. — *Cr. Soc. Méd. Hôp.*, 11 mai 1928.

RATHERY et KOURILSKY. — *Cr. Soc. Méd. Hôp.*, mai 1929.

KYLIN. — *Klin. Woch.*, mai 1927.

CANDELA. — *Arc. Ost.*, 1930, 97.

CAMANO. — *Il Policlinico*, 1936, 1099.

RAAB. — *Zentralr. f. Gyn.*, 1935, 78.

ROSENBLAT. — *J. Am. Med. Ass.*, 106, 678, 1936.

LAWSON-HELLS. — *Endocrinology*, 1937, 735.

considérant la diminution de la glycosurie comme négligeable, conseillent plutôt d'utiliser un régime sévère.

Et pourtant dès cette époque l'expérimentation physiologique en Amérique même était affirmative. Lawson, Helles et Severinghaus, travaillant sur la chatte, démontraient qu'après ovariectomie on constatait un hypo puis une hyperglycémie et que l'hypophyse, dans ce cas, présentait des cellules de castration extrêmement nombreuses.

Des injections d'œstrin faisaient diminuer cette hyperglycémie, à condition d'être faites à doses suffisantes. L'observation de Glen et Eaton, que nous avons reprise en tête de cette étude, était par elle seule une véritable expérimentation. En tout cas, la remarquable étude de Nelson et Overholzer de l'action de l'hormone œstrogène sur le diabète pancréatique du singe, devait lever tous les doutes.

Les auteurs ont utilisé onze singes, après avoir constaté que des injections d'extrait hypophysaire ont augmenté la glycémie chez tous les animaux en trois à quatre jours et que la folliculine a diminué cette glycémie; Nelson et Overholzer, pratiquent sur deux animaux une pancréatectomie subtotal. La légère hyperglycémie consécutive disparaît six jours après l'injection d'œstrin. La cessation du médicament rétablit le trouble. Chez huit autres animaux, on pratique la pancréatectomie totale. Un animal abandonné à lui-même meurt en huit jours. Trois femelles traitées dès l'opération pendant quinze jours par des injections journalières d'œstrin ne présentent qu'un diabète léger, survie de 200 à 300 jours. Si on continue la série d'injections mensuellement, il n'y a pas de diabète véritable, l'action est moins nette chez un mâle, mais la cessation des 300 unités int. d'œstrin journalière entraîne néanmoins une grosse augmentation de la glycosurie.

GLEN et EATON. — *Endocrinology*, déjà cité.

NELSON et OVERHOLZER. — *Endocrinology*, 20, 473, 1936.

Pendant le traitement à l'œstrin, une injection d'extrait hypophysaire augmente considérablement la glycémie et la glycosurie. Les injections d'adrénaline ne font absolument rien.

Après cette remarquable mise au point physiologique, la thérapeutique folliculinique prend un nouvel essor clinique. Bien que la plupart des auteurs semblent mal voir la modalité d'action de la folliculine, tous sont d'accord pour en limiter et en spécifier les indications.

Déjà Mazer, Maranze et Israël avaient remarqué que la thérapeutique agissait surtout sur la femme dont le diabète était apparu après la ménopause et les trois cas qu'ils avaient observés avaient été guéris par des doses minimales.

La découverte du diabète hypophysaire permet, en délimitant mieux les indications, de faire disparaître des statistiques cette activité curieusement capricieuse de la folliculine et ce sont les observations, aujourd'hui classiques, de Pollitzer, en 1937, de Rathery et Froment, remarquablement colligées dans la thèse inaugurale de Turiaf. Si ce dernier a réuni des observations concluantes, si son travail physiologique sur le chien est particulièrement soigné, elles lui ont permis de codifier la thérapeutique par les hormones génitales, mais la question restait encore pendante de son mode d'action. Turiaf terminait sa thèse par un point d'interrogation auquel nous pouvons désormais répondre. L'hormone, dont l'action à petites doses est nettement glycémiant, car alors elle agit en vaso-dilatateur des vaisseaux pancréatiques et en sympathomimétique, devient à haute dose hypoglycémiant par sidération de l'hypophyse, comparable à l'action de la radiothérapie.

On observe, après l'injection de doses massives de folliculine, une disparition des cellules éosinophiles des cellules de castration et, d'une manière générale, de toutes les cellules nobles, sécrétrices de l'hypophyse. En

MAZER. — *J. Am. Med. Ass.*, 1935, 257.

TURIAF. — *Thèse Paris*, 1938.

même temps, il y a cessation de l'activité sécrétrice tant neurocrine qu'hémocrine.

C'est ce qu'ont montré toute une pléiade de chercheurs nord-américains, dont les travaux ont été résumés par Joslin dans un traité de la thérapeutique du diabète. Anna Spiegelmann, dans un article « Influence de la folliculine sur le besoin d'insuline du diabétique », met admirablement au point la question. La thérapeutique par la folliculine employée uniquement dans les cas de diabète nécessitant de grosses doses d'insuline et où on se sent à la limite de l'insulinorésistance, permet de diminuer considérablement la quantité d'insuline, d'autoriser un régime moins sévère, fait surtout disparaître les signes fonctionnels connexes, toujours extrêmement gênants. Il faut utiliser des doses massives de folliculine de l'ordre du million d'unité int. Si l'auteur n'a jamais observé de guérison complète, l'amélioration a été constante et les quantités d'insuline sont passées de 90-85 à 40-30 U. par jour. Chez la femme préménopausique, l'amélioration est plus grande, 48 à 18 U. par jour. Dans un diabète ayant débuté à la ménopause et s'accompagnant de signes fonctionnels intenses, on put descendre de 118 à 33 U. et l'amélioration se maintint après la cessation du traitement.

Gessler, de son côté, a fait paraître tout récemment un article dans la *Presse Médicale*, où il constate deux cas d'amélioration très nette d'un diabète ménopausique. Ces deux observations d'amélioration nette font pendant à deux autres où le succès fut moins probant. Nous en voyons, quant à nous, la raison dans le fait qu'on se trouvait alors en présence d'un diabète banal de la femme jeune.

C'est d'ailleurs ce que nous permettent de penser les quelques observations dont nous disposons actuellement.

ANNA SPIEGELMANN. — *Proc. of the Soc. F. Exp. Med.*, févr. 1940.

GESSLER. — *Presse Médicale*, 5 octobre 1940.

— *Arch. Int. Phar. The.*, 1936, 263; 1937, 267.

Nous les résumerons ici, les ayant déjà exposées dans un autre chapitre.

Nous avons essayé la thérapeutique folliculinique sur six malades atteints de diabète, 4 femmes atteintes d'un diabète de la ménopause; 1 femme dont le diabète semblait normal et avait débuté à 30 ans; 1 homme.

L'homme, âgé de 42 ans, terrassier de son métier, présentait un diabète important depuis de nombreuses années; il venait régulièrement à l'hôpital dès que la polyurie devenait trop importante, puis très amélioré il repartait ne plus appliquer régime ni thérapeutique; il est entré un jour avec 2 gr. 10 de glycémie et 190 gr. de sucre dans les urines, de l'acétone. On institue un régime sévère à 50 grammes d'hydrates de carbone et 40 U. I. journalières. La glycémie tombe en huit jours à 1 gr. 20, il n'y a plus de sucre dans les urines, après avoir cessé l'insuline on fait 50.000 U. I. de folliculine le premier jour, 100.000 les six jours suivants, en même temps 5 mmgr. de testostérone.

Pendant ces huit jours, apparition de sucre dans les urines, la glycémie monte lentement. 300.000 U. la semaine suivante, mais, comme le sucre augmente, on est obligé de refaire 10 puis 20 U. d'insuline. On continue 30.000 U. de folliculine par semaine, et on est obligé de laisser les 20 U. d'insuline.

Chez une femme de 32 ans, entrée à l'hôpital en précoma avec 2 gr. 30 de glycémie, 350 grammes de sucre dans les urines et une acétonie importante, il faut 90 U. pour ramener un état à peu près normal. Le même traitement que précédemment : 50.000 U. le premier jour, 600.000 la semaine suivante, ne donnent aucun résultat et devant la menace de coma on doit réinstituer un traitement intensif d'insuline. Tout au plus fait-on apparaître en dehors des règles une métrorragie.

Ces résultats sont peu encourageants et ils expliquent la mauvaise opinion que certains auteurs ont pu prendre de la méthode. Par contre, les quatre fois où nous

avons pu l'appliquer à des diabètes de la ménopause, nous n'avons eu qu'à nous en féliciter.

Dans l'observation n° 2, chez une malade de 37 ans, nous avons fait un traitement peu intense (300.000 U. int. dans la semaine) et peu long, la malade ayant demandé à sortir de l'hôpital, elle disparaît rapidement de notre consultation. Pendant la période de traitement, la dose d'insuline indispensable est passée de 60 à 10 U. et si on constate une reprise de la glycosurie, celle-ci a cessé quand on a pu recommencer le traitement à la folliculine.

L'observation n° 4 nous a permis de faire un traitement plus intense. Chez une femme de 42 ans, diabétique depuis deux ans, avec une grosse glycosurie, il faut 80 U. par jour pour faire disparaître l'acétone et à peine faire fléchir la glycémie à 2 grammes. Dès son entrée, nous diminuons de moitié l'insuline et faisons 50.000, puis 100.000 U. de folliculine par jour. Au bout de la semaine, l'acétone n'est pas réapparue. La glycosurie est à 110 grammes, la glycémie à 1 gr. 50. Nous continuons la folliculine à 50.000 U. tous les jours et diminuons progressivement l'insuline. La malade sort au bout de vingt jours d'hôpital, elle n'a plus besoin que de 15 U. d'insuline par jour, elle a 80 grammes de sucre par jour, une glycémie à 1 gr. 40. Le régime sévère, 10 à 15 U. de folliculine par jour, 50.000 unités de folliculine quatre fois par mois entretiennent ce diabète dans des proportions supportables. Comme nous l'avons indiqué la malade a quitté la ville, n'a pas suivi le traitement pendant deux mois et est venue mourir à l'hôpital au cours d'une crise aiguë hypoglycémique.

Observation n° 5. Chez une femme qui avait présenté une glycosurie, lors de deux grossesses, puis un diabète de la ménopause où 50 U. d'insuline équilibraient difficilement une glycosurie assez importante, le traitement à la folliculine nous a permis de diminuer l'insuline à 15 unités et de maintenir ce résultat pendant plusieurs mois.

Observation n° 6. Cette observation est moins probante. Certes, le traitement à la folliculine a permis de supprimer une glycosurie où 110 unités d'insuline n'avaient pas réussi.

Mais nous avons vu la malade tardivement, dix ans après le début du diabète, alors qu'elle vivait normalement avec 40 U. Ce diabète laissé à lui-même aurait peut-être évolué vers la régression et, en tout cas, un traitement pourtant important de folliculine 1.200.000 U. de folliculine en trois semaines, n'a diminué que de moitié la dose d'insuline indispensable.

De cette très courte expérimentation et de la confrontation des résultats déjà publiés, il nous semble qu'on peut néanmoins tirer quelques conclusions.

Tout d'abord, la thérapeutique folliculinique n'est pas la panacée universelle. Si elle a été tellement décriée, c'est surtout parce qu'elle a été tentée brutalement sur n'importe quel diabète.

Convenablement utilisée, elle donne des résultats intéressants. Rien ne nous autorise toutefois à la considérer comme l'unique traitement du diabète hypophysaire. Reconnaissons même que c'est surtout un remarquable adjuvant. Autant qu'il nous a semblé, jamais la folliculine ne permet de supprimer complètement un régime ni même l'insuline. Nous n'avons jamais réussi à guérir complètement une malade, nous ne croyons pas que quelqu'un ait jamais obtenu ce résultat. Par contre, et surtout à l'époque actuelle, ce traitement offre deux avantages intéressants.

1° Le diabète hypophysaire demandant en général de grosses quantités d'insuline, la folliculine permet de diminuer ces doses au moins de moitié, d'où une économie importante d'une substance particulièrement rare et précieuse.

2° Les folliculines employées sont actuellement des substances de synthèse, elles sont moins chères que l'insuline et leur prix de revient ne saurait que diminuer. Ce traitement nécessite de grosses doses au début, mais

rapidement on peut s'en tenir à 50.000 U. I. par semaine. Enfin, nous verrons bientôt apparaître des hormones de synthèse assimilables par voie buccale, qui diminueront le supplice de la piqûre dont souffrent actuellement tous nos diabétiques.

Considérée du point de vue diabète hypophysaire, la sidération par la folliculine offre donc un intérêt. Mais celui-ci est infiniment plus grand si on se place du point de vue d'un diabète de la ménopause. En effet, non seulement le traitement agit sur le diabète, mais il apporte encore une hormone dont le besoin se fait particulièrement sensible à l'époque critique. L'action immédiate du traitement se fait moins sentir sur la glycosurie que sur tous les troubles fonctionnels dont se plaignent surtout ces malades. Les bouffées de chaleur, les vertiges, les sueurs cèdent immédiatement, alors que la glycosurie s'élève encore pendant les quatre ou cinq premiers jours. Certes, la folliculine ne guérit pas à proprement parler le diabète, mais elle en guérit tous les signes fonctionnels, elle diminue la dose d'insuline et elle permet au malade d'attendre à moindre frais que la cécité de l'hypophyse donne à ce diabète une apparence de guérison suffisante.

Quel est le mécanisme de son action?

Turiaf, à la fin de sa thèse sur l'action du testostérone sur la glycosurie, se posait la question et ne pouvait la résoudre. C'était en 1937. Il ne s'agit certainement pas d'une action directe par apport d'un principe manquant. Nous avons vu avec Zunz et La Barre que la folliculine est glycémiant. D'autre part, étant donné les doses journalières sécrétées par la femme et qui sont de l'ordre de 40 U., il faudrait qu'il y ait privation énorme. Il s'agit vraisemblablement d'une action seconde et nous avons vu que tout laisse à penser qu'il s'agit d'une inhibition hypophysaire. Durant ce traitement, l'hypophyse certes augmente de volume, mais les cellules nobles disparaissent, la sécrétion diminue, il se produit une véritable sidération équivalente à l'action de la ra-

diothérapie. Le phénomène est vraisemblablement le même qui, dans de nombreux cas de diabète, amène une amélioration pendant la grossesse, amélioration le plus souvent transitoire, mais parfois définitive, comme l'a montré une séance de la Société Médicale des Hôpitaux.

Que l'activité du traitement folliculinique soit dû à une sidération hypophysaire, tout le prouve. Est-il aventureux de déclarer à l'inverse que son action dans le diabète de la ménopause démontre la participation primordiale de l'hypophyse dans cette affection. Nous ne le croyons pas et nous la considérons au contraire comme la preuve définitive qui nous manquait pour classer le diabète de la ménopause dans les diabètes pituitaires.

Nous n'indiquerons que pour mémoire les autres thérapeutiques. Les unes s'attaquent directement à l'hypophyse. L'hypophysectomie, réalisée d'abord aux Etats-Unis, puis très pratiquée en Italie dans le diabète, la radiothérapie hypophysaire, infiniment plus facile à réaliser et dont Huet, tout récemment encore, signalait les bons résultats dans le diabète de la ménopause et codifiait la technique. Toutes deux, comme la sidération hypophysaire, agissent sur l'hormone glyco-génotrope. Mais il semble bien qu'on puisse obtenir des résultats aussi encourageants en s'adressant à l'autre partie du tandem régulateur adrénaline-hypophyse. Les guérisons de diabète de ce genre obtenues par sympatectomie parapancréatique, par énerivation pancréatique et d'une manière générale, comme le veut Leriche, en déséquilibrant le système neurovégétatif abdominal au profit du vague, la surrénalectomie, etc., sont nombreuses. Elles sont maintenant passées dans le domaine courant. Mais leur nombre même, le vague de leurs indications disproportionné avec le fini de leur technique, leurs résultats toujours aléatoires, tout prouve que dans cette maladie endocrine qu'est le diabète hypophysaire et le diabète de la ménopause, tout n'a pas encore été dit. Nous n'en sommes encore qu'aux préliminaires dans cette quête périlleuse. D'une façon comme de l'autre nous n'agis-

sons jamais sur le fait premier, mais sur ces facteurs d'équilibre, déjà très sensibles en eux-mêmes et qui, pour nous, servent de paravent à une cause plus profonde. Les beaux travaux de Roussy, de Mossinger, ceux de Popa, ceux de Fielding, commencent seulement à nous faire entrevoir l'extrême complexité des rapports entre les glandes endocrines, surtout l'hypophyse et le cerveau. Neurocrinie et hémocrinie, système porte et système direct, fibres innombrables et le plus souvent indéterminées, là se cache le fil d'Ariane qui doit nous mener un jour prochain vers le nœud vital, centre directeur de tous les équilibres minutieux et complexes, si souples et si véritablement vivants, que nous appelons système neurovégétatif.

La radiothérapie hypophysaire doit sans doute son succès à sa grossièreté même, à son aveuglement, qui fait d'elle un instrument infiniment plus heureux que le bistouri trop subtil. Rapporter le diabète de la ménopause à l'hypophyse, agir donc sur cette hypophyse, telle est l'étape d'aujourd'hui, celle de demain nous fera peut-être comprendre combien grossière était notre appréciation.

Mais si, dans ce chapitre d'étiologie et de pathogénie, nous sentons combien peu probantes sont nos affirmations, qu'au moins l'étude du diabète de la ménopause nous soit utile dans le véritable acte médical, le seul que, faute de moyens, nous puissions envisager, le seul qui offre un intérêt immédiat, l'acte prophylactique. Nous croyons pouvoir affirmer que, chez une femme d'hérédité diabétique, une ménopause avancée, très intense quant aux signes fonctionnels, doit être non seulement surveillée, mais immédiatement soignée énergiquement par la folliculine. Certes, malgré cette notion d'hérédité certaine, nous n'envisagerons pas « la mise hors d'état de nuire » et son application sociale, la stérilisation de tout descendant de diabétique. Il est difficile de considérer un malade comme un criminel; difficile aussi

de faire disparaître un huitième de la population du globe. Ces moyens extrêmes le sont trop, mais nous croyons qu'empêcher le développement d'une maladie dont on connaît les signes annonciateurs, préserver vraiment la malade, tel est le rôle du médecin et il n'en est pas de plus beau.



CONCLUSION

En conclusion, nous croyons donc être autorisés à affirmer l'existence d'un diabète de la ménopause. Noyé jusqu'ici dans les diabètes ménopausiques banaux, pour lesquels seul compte l'âge du sujet, la découverte d'un diabète hypophysaire lui donne une individualité propre.

On peut affirmer qu'un diabète apparaissant brutalement au décours d'une ménopause physiologique ou artificielle, avancée ou non, chez une femme dans les antécédents de laquelle on retrouve des parents diabétiques, doit être surveillée quant à son évolution. Si celle-ci s'accompagne de troubles sympathiques importants, si elle se fait par poussées entrecoupées de phases de rémission, surtout si elle ne semble réagir pleinement ni au régime, ni à l'insulinothérapie, nous croyons qu'on peut affirmer qu'on se trouve en présence d'un diabète de la ménopause, diagnostic qui, à notre avis, entraîne celui d'hyperfonctionnement hypophysaire.

Les caractéristiques de cette forme clinique de « pituitary diabet » sont, en effet :

- 1° Début brutal ;
- 2° Début à la ménopause. Le plus souvent avancée ;
- 3° Début chez une femme d'hérédité diabétique et d'antécédents personnels de troubles des règles ;
- 4° Evolution par poussées successives ;
- 5° Accompagnement de troubles sympathiques intenses, durant plus longtemps que normalement et cédant remarquablement à la folliculine ;
- 6° Evolution réagissant peu ou pas à la thérapeutique habituelle du diabète, régime et insuline ;
- 7° Réagissant d'une manière sensible à de fortes doses de folliculine ;

8° De pronostic le plus souvent bénin, puisqu'il semble que la sénescence hypophysaire joue un rôle semblable à la sidération et que les cas que nous avons pu observer semblent s'être améliorés cliniquement et qu'on puisse parler de diabète guéri.

Que ce diabète soit hypophysaire, nous croyons l'avoir démontré.

Remarquons d'abord la notion héréditaire qui se dégage de toutes les observations que nous avons présentées? Hérédité, d'ailleurs non discutée actuellement, même pour le diabète pancréatique et que l'expérience de Cammidge démontre physiologiquement.

Le diabète de la ménopause est un diabète hédéditaire.

C'est la date d'apparition qui fait toute la caractéristique de cette forme clinique; nous pouvons affirmer que ce sont les symptômes majeurs de la ménopause qui donnent à ce diabète sa personnalité et sa pathogénie. C'est pourquoi nous nous sommes attachés à les étudier en détail.

Nous avons donc essayé d'en détacher tous les symptômes et de les reprendre séparément, tant du point de vue clinique que thérapeutique.

Nous avons ainsi individualisé :

a) Un hyper-folliculinisme correspondant à la première phase de Zondeck, dont tout en reconnaissant l'action hyperglycémique de l'hormone, nous avons nié qu'elle fût suffisante pour déclencher un diabète vrai;

b) Une hypo-folliculinémie dont rien ne peut faire croire qu'elle soit la cause du diabète;

c) Une hypersympathicotomie qui, avec l'adrénalinémie ménopausique de Marânon, nous a retenu plus longtemps. Que l'adrénaline soit hyperglycémiant, rien de plus certain. Que dans le diabète il existe une sympathicotomie et que le sympathique ait une action glycémiant au même titre que le vague est sécréteur d'insuline, nous croyons cette notion généralement admise; que même une sympathectomie diminue le diabète, c'est ce que Sendrail a montré après Leriche; mais qu'une hyper-

sympathicotonie seule puisse être le facteur déterminant du diabète, c'est ce que la clinique nous empêche d'admettre.

La sympathicotonie dans le diabète de la ménopause est un facteur important, mais ce n'est néanmoins qu'un facteur secondaire.

d) C'est vers l'hypergonadotropie, signe d'un fonctionnement exagéré des cellules basophiles hypophysaires qu'il faut nous tourner si nous voulons posséder la clef du problème. Qu'il y ait à la ménopause un hyperfonctionnement hypophysaire, de nombreuses observations cliniques, toutes les statistiques nous l'ont démontré. Que l'hormone antéhypophysaire ait une action hyperglycémiante et même diabétogène, les expériences de Houssay et de Young en font foi de manière plus que suffisante. Qu'au cours de la ménopause l'activité hypophysaire ne se borne pas à la sécrétion de l'hormone gonadatropie et participe de toutes les relations hypophyso-hormonales, créant un déséquilibre dans tous les systèmes neuro-endocriniens, tous les cliniciens l'ont observé, et l'on peut dire qu'on ne connaît pas de maladie montrant dans sa pureté l'hypersecrétion d'une des nombreuses hormones pituitaires jusqu'ici décrites.

Il nous restait à démontrer qu'au cours de la ménopause normale et à plus forte raison au cours du diabète de la ménopause, l'hypergonadotropie s'accompagne d'une hypersecrétion d'hormone hyperglycémiante ou d'hormone glycogénétropie. Autrement dit à prouver que le diabète de la ménopause était un diabète hypophysaire.

Nous croyons l'avoir fait, d'abord par la clinique, en montrant l'analogie des signes cliniques du diabète de la ménopause et du diabète hypophysaire.

b) En montrant l'analogie familiale qui existe entre le diabète de la ménopause et les autres lésions hypophysaires.

L'acromégalie où, depuis Pierre Marie, on trouve la glycosurie dans plus de 50 % des cas.

La maladie de Cushing, dont les signes de diabète vrai font en quelque sorte partie de la triade symptomatique.

Le diabète insipide où l'association est moins fréquente, mais dont une observation encore inédite semble très suggestive.

Même l'adénome éosinophile dont quelques cas s'accompagnent d'une glycémie importante.

c) Par la physiologie qui met à notre disposition des tests récents pour mesurer l'hyperfonctionnement hypophysaire, ces tests, publiés par M. Kepinov tout récemment, semblent devoir être les meilleurs moyens de contrôle que nous ayons pour déceler une lésion hypophysaire.

Il semble donc que le facteur déterminant du diabète de la ménopause soit l'hyperpituitarisme.

Est-ce qu'au cours de la vie génitale ordinaire la femme se trouve dans les conditions d'hypersympathicotonie, d'hyperfolliculinémie, d'hyperpituitarisme? au moment des règles.

Une statistique personnelle nous a montré que les troubles de la glycémie étaient nets dans un peu plus de la moitié des cas. Quand la glycémie augmente au moment des règles, on ne se trouve pas en présence d'une femme normale. Chez la femme normale, l'équilibre des hydrates de carbone est trop bien établi, les substances tampons trop fortes pour qu'un léger trouble rompe cet équilibre. Dans tous les cas où l'hyperglycémie a été observée, on était en présence soit de diabète en puissance, soit de petites hypophysaires, soit de femme ayant une lésion du tactus génital.

Chez la femme une hyperglycémie, au moment des règles prouve une déséquilibre neurovégétatif latent.

Chez la diabétique, la période menstruelle entraîne tout aussi bien une sensibilité exagérée à l'insuline qu'une hyperglycémie, il semble qu'on se trouve en présence de cas d'espèce.

A la ménopause, la glycosurie est la règle, nous l'a-

vons observée dans 90 % des cas. Les troubles de la glycosurie sont moins nets. Néanmoins, nous avons trouvé une glycémie à 1 gr. 20 dans plus de 50 %. Le triangle d'hyperglycémie s'étale le plus souvent sur plus de deux heures et demie, parfois il prend une surface nettement diabétique, il revient assez rapidement à la normale.

Il semble qu'à la période de la ménopause presque toutes les femmes présentent un léger état diabétique.

Cet état diabétique, assimilable au diabète de la ménopause décrit, dont il ne serait qu'une forme atténuée décelable seulement par le laboratoire, nous croyons pouvoir affirmer qu'il nécessite trois conditions :

- 1° Une hérédité certaine, à type récessif;
- 2° Une hypersympathicotonie cliniquement décelable;
- 3° Un hyperpituitarisme.

Bien que les recherches physiologiques sur l'activité de l'hypophyse ne soient pas encore au point, que celles sur l'équilibre des hydrates de carbone n'en sont qu'à leurs débuts, nous avons avancé une théorie grossière. Il semble que chez un sujet prédisposé, l'équilibre insuline d'une part, tandem adrénalino-hormone glycogénotrope d'autre part, se rompe au profit du second.

Deux observations nous permettent d'affirmer qu'il n'y a aucune diminution de la sécrétion insulinaire puisque dès que disparaît l'hyperproduction du second facteur, de tels malades présentent des signes d'hypoglycémie.

Quant au rapport adrénaline-hormone glycogénotrope, nous avons discuté l'opinion des principaux spécialistes de la question. Il semble que la sécrétion hypophysaire soit le facteur important sans lequel l'adrénaline n'a aucun effet hyperglycémiant net. Néanmoins, il nous paraît aventuré d'affirmer l'origine nettement et purement hypophysaire du diabète de la ménopause. Il est bien vraisemblable que là comme ailleurs c'est l'impuissance de nos moyens de recherche qui nous a empêché de rapporter à sa véritable cause un trouble que nous imputons à la lésion d'un simple organe de relais. Ce

n'est que lorsque nous connaissons les relations du système nerveux central et du système neurovégétatif que nous pourrions tenter une explication pathogénique véritable. Et tout porte à croire qu'alors nous nous apercevrons combien primitives étaient nos constructions physiologiques.

Etonnés de la très simple complexité d'un système dont l'unité nous est cachée surtout par des échafaudages de détails plus ou moins scholastiques, nous admirerons d'avoir attendu si longtemps pour nous rendre à cette évidence que s'il ne peut exister de lésion centrale sans qu'il y ait retentissement sur tout le corps, la réciproque est certaine. C'est dans le système nerveux central et plus sûrement dans la région thalamostriée qu'il faudra chercher le *primum novens* des troubles des métabolismes, donc de celui des hydrates de carbone.

Néanmoins, l'hypophyse a certainement une action de premier plan et la meilleure preuve que nous en ayons est l'activité de la thérapeutique hypophysaire.

Si, de par sa difficulté, l'hypophysectomie est peu pratiquée, la radiothérapie commence à entrer dans la thérapeutique courante, surtout à l'étranger; elle a dans tous les troubles ménopausiques et dans le diabète de la ménopause une action certaine contrôlée par tous les auteurs.

Nous nous sommes plus intéressés à la sidération hypophysaire par la folliculine, thérapeutique élégante et facile. Autant qu'il semble aussi bien d'après nos expériences que d'après celles des étrangers, elle a les mêmes succès et les mêmes limites que la radiothérapie. Elle nécessite des doses importantes de folliculine, de l'ordre d'un million d'unités dans le mois. Pour nous, il nous a semblé qu'elle ne guérit pas le diabète, mais le rend supportable avec des doses d'insuline minimales et qu'elle permet d'attendre à moindre frais qu'avec la thérapeutique antidiabétique habituelle l'issue, en général bénigne, du diabète de la ménopause.

La sidération hypophysaire ne peut avoir que les succès de ses indications.

Ce n'est pas une thérapeutique du diabète, de tous les diabètes. Elle ne donne de réussite que dans les cas de lésions hypophysaires.

C'est la thérapeutique idéale du diabète de la ménopause, puisqu'elle fait disparaître en même temps les troubles fonctionnels.

En résumé, le diabète de la ménopause, forme clinique du diabète, a une existence clinique, pathogénique certaine. Dans l'immense armée des diabètes ménopausiques, il prend une personnalité que des tests, une thérapeutique récente n'ont fait qu'accuser davantage.

VU, *Le Doyen :*

BAUDOUIN

VU, *Le Président :*

M. LOEPER.

VU et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :

GIDEL.



INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ADLER. — *Arch. für Gynäk.*, 1912, 349. — La physiologie de la fonction ovarienne.
- ALLAN et ROWNTREE. — *Endocrino.*, 15, 97, 1931. — Deux cas de diabète et diabète insipide.
- AUBERTIN. — *C. R. Soc. Franç. Gynéc.*, 1939. — Diabète et menstruation.
- ALLBRIGHT. — *Endocrinology*, janv. 1936, 24. — Etude sur la dysfonction ovarienne.
- ANSELMINO. — *Schweiz. Med. Woch.*, nov. 1937, 1063. — Hypophyse et métabolisme des hydrates de carbone dans le diabète.
- ANSELMINO et HOFFMANN. — *Zeitschrift für Klin. Med.*, 129, 24, 1935; 129, 733, 1936.
- ARON (Max). — *Rev. Franç. de Gynéc. et d'Obst.*, 1934. — L'ovaire.
- ARON et BENOIT. — *Soc. Biol. Paris*, 1931, 784. — Influence de la castration sur le taux de l'hormone thyro-hypophysaire.
- ASCHEIM. — *Geneesk.*, 19 nov. 1938, 1324. — Endocrinologie de la ménopause.
- ASINELLI et CASAMA. — *Giorn. di Roy. Acad. d. Med. d. Torino*, septembre 1936, 77. — Variations de la glycémie pendant les règles.
- AUBERTIN. — *Bruxel. Méd.*, 1936, 453. — Folliculine et diabète.
- AUERBACH. — *Arch. Int. de Méd. Exp.*, septembre 1937, 419. — Sucre du sang dans les périodes menstruelles.
- BAILLOD. — *Guggesberg Zent. für Gyn.*, 1919, 561.
- BANIECKI. — *Arch. für Gyn.*, 1928, 693. — Préhypophyse et folliculine.
- BARNES, REGAN, NELSON. — *J. Of. Am. Med. As.*, 1933, 101. — Action de la folliculine sur le chien dépancréaté.
- *J. Of. Am. Med. As.*, septembre 1933, 926. — Action de la folliculine.
- BARTELHEIMER. — *Klin. Woche.*, 6 mai 1939, 647. — Lobe ant. d'hypophyse et diabète.

- BAUMGART. — *Zent. für Gyn.*, 1938, 1694. — Formes atypiques de la ménopause.
- BINET. — *Presse Méd.*, 1934, 2000. — Hypophyse et glucose.
- BIZARD (G.). — *La Nutrition*, 1939, 97. — L'antéhypophyse
- BLOCH et BELGEL. — *Wien Arch. für Inn. Med.*, 1933, 29. — Cycle ovarien et hydrates de carbone.
- BENTHIN. — *Zent für Geburt. u. Gyn.*, 1912, 532. — Sucre dans la menstruation.
- BOULIN. — *Mémoires sur les états paradiabétiques*, Paris.
- BORACK et WURDHOLZ. — *Kli. Woch.*, 28 mars 1931. — Hypophyse après irradiation de l'ovaire.
- BOTELLA LLUSIA. — *Arch. d. Medi. Cirurgica et Esp.*, 30 mai 1936. — Hormones ovariennes et métabolisme des hydrates de carbone.
- BROUHA et WINDON. — *Brux.*, 1929. — Rapports de l'hypophyse et de la sphère génitale.
- BOMPIANI. — *Policlinico*, 1936, 1855. — Aménorrhée des diabétiques.
- BOYD et ROBINSON. — *Amer. J. Path.*, 1925, 135. — Sur l'autopsie d'un enfant diabétique.
- BLUM. — *J. of Phys.*, 57, 318, 1923.
- BRUNELLI. — *Arch. Int. de Phar. et Thér.*, 1934, 212. — Hormone ovarienne et équilibre hydrocarboné.
- CAMANO. — *Il Policlinico*, Rome, 1936, 1099. — Action de la folliculine et de l'insuline dans le diabète de la ménopause.
- CARNOT, TERRIO-CAROLI. — *C. R. Méd. d. Hôpit.*, 1938, 738. — Diabète ovarien.
- CAMMIDGE-HOWARD. — *Lancet*, 393, 1934. — L'hérédité diabétique chez la souris.
- CASTEX et STEINGAST. — *Pres. Med. Arg.*, décembre 1929, 910.
* — Diabète insipide et ménopause.
- CAMMIDGE. — *Proc. R. Soc. Med.*, 1937, 1926. — Diabète acroméganique.
- CRISTOFOLETTI. — *Gyn. Rund.*, 1911, 113, 161. — Action de la poudre d'ovaire sur la glycosurie adrénalinique de la femme castrée.
- CLAUDE et BEAUDOUIN. — *C. R. de Bio. de Paris*, 1912, 855. — Glycosurie hypophysaire chez l'homme.
- CANDELA. — *Arch. Obst.*, 1930, 97. — Thérapeutique folliculinaire et son action sur les glandes endocrines.
- CIMORONI. — *Ac. di Med. di Padova*, juillet 1907. — Hypertrophie de l'hypophyse chez l'animal castré.
- CHABANIER-PUECH. — *Presse Méd.*, juin 1936. — Un cas de diabète grave amélioré par sympathectomie.
- CLEVELAND-DAVIS. — *Brain*, 1936. — Etude sur l'action des lésions de l'hypothalamus sur le métabolisme des hydrates de carbone.
- CORNIL et JOSLIN. — *C. R. Soc. de Biol.*, Nancy, février 1926.

- Action de l'extrait spermatogénétique sur la glycosurie et la polyurie diabétiques.
- COLLIN (Rémy). — *Rev. Fr. d'Endocrinol.*, 1932, n° 4. — Hypophyse et hypoglycémie insulinaire.
- *Les hormones*.
- COLLIP. — *Endocrinology*, septembre 1938, 279. — Modifications de l'hypophyse et des ovaires des rats traités par l'antelobine.
- CONSOLI. — *Monit. Obstétric. et Gynéc.*, 1934, p. 851. — Pancréas et hormones génitales.
- COLWELL. — *Medicine*, 6 janvier 1937. — Statistique de glycosurie chez les acromégales.
- COLLINS, BIDKEN, ROSENBLATT et BOAS. — *J. Am. Med. Ass.*, 106, 678, 1936. — Diabète traité sans succès par l'insuline.
- CORKILL, MARKO, WHITE. — *Journ. of Phys.*, 8, 193, 1933. — L'hypophysectomie du lapin. Sensibilité à l'insuline.
- CUMINATA. — *Arch. de Pat. e Clin. Med.*, 1929. — Action de l'énervation des surrénales sur le diabète.
- CUCCO (G.-P.). — *Fisiologica*, 10, 591, décembre 1939. — Relations entre le diabète hypophysaire et le système nerveux central.
- COURRIER (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 271. — Les hormones sexuelles femelles.
- CLAUBERG. — *Manuel de Gynécologie*, Stœkel, 1936, vol. 9.
- DALSACE. — *Thèse*, Paris, 1926. — Castration ovarienne et troubles du métabolisme.
- DAVIDSON et ALLEN. — *Bul. Johns Hopkin's Hop.* — Fractures du crâne et glycosurie.
- DAVIDOFF et CUSHING. — *Arch. Int. Med.*, 39, 673, 1927. — Acromégalie et diabète.
- DAVIDOFF et CUSHING. — *Arch. Int. Med.*, 39, 673, 1927. — Diabète rénal de la grossesse.
- DE WESSELOW et GRIFFITH. — *Lancet*, 1, 991, 1936. — Etude du sang de diabétique et son action anti-insulinique.
- DONNEVITCH. — *Lausanne*, 1916. — Hérité dans le diabète.
- DURAN. — *Thèse*, Paris, 1924. — Rôle de l'hypophyse dans la nutrition.
- DUFOUR. — *Soc. Méd. Hôp.*, 25 juill. 1925, 1209. — Diabète et tumeur parasymphatique du pancréas.
- DREYFUS (Gilbert). — *Monde Médical*, 15 août 1938. — Folliculinothérapie mécanique (hypophyso-freinatrice) dans certains troubles post-ménopausiques.
- *Presse Médicale*, 11 janvier 1939. — La ménopause et son traitement.
- EFFKERMANN. — *Zents. f. Klin. Med.*, 1929, 585, 1936.
- ELEK. — *Zents. f. d. Ges. Exp. Med.*, 1932, 327. — Action du prolan sur la régulation des chiffres d'hyd. de carb.

- ENFINGER (H.). — *Monat. f. Gebu. u. Gyn.*, décembre 1932. — Modifications du taux de glycogène du sang par la gestation.
- ENGELHARDT, HAUSLER. — *Arch. of Gyn.*, 15 avril 1937, 643. — Importance de l'hypophyse pour le début de la ménopause. Exp. sur la rate.
- EPSTEIN. — *Thèse*, Paris, 1940. — Traitement de la ménopause.
- EVANS. — *Proc. Soc. Exp. Biol. et Méd.*, 1933, 30, 1370.
- EPPINGER, FALTA, RODRIGEZ. — *Zen. f. Kli. Med.*, 66, II, 1 u. 2. — Sensibilité à l'adrénaline des animaux dépancréatés.
- ETCHEVERRY. — *Soc. d. Biol. Buenos-Ayres*, 1937, 149. — Action de l'énervation du pancréas et de la sympathectomie abdominale sur la glycorégulation.
- FALTA. — *Zent. f. Kli. Med.*, 72, II, 1^{er}. — Action métabolique des glandes endocrines.
— Le diabète sucré, 1936.
- FIESSINGER. — *Journ. d. Prat.*, 15, 22, 29 février 1937. — Les syndromes hypophysaires.
- FRANK (Sigurd). — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 573. — Préhypophyse et folliculine.
- FREY. — *Klin. Woch.*, 1924, 1319. — Etude de la menstruation.
- GALICHÈRE. — *Thèse*, Paris, 1939. — L'hypophyse.
- GLEN et EATON. — *Quarterly Journal of Medi.*, 1931, 271. — Un cas de diabète grave après ovariectomie.
- GLEN et CASTRO. — *Endocrinology*, 1936. — Trois cas d'insulino-résistance.
- GROTE. — *Med. Klin. Woch.*, 9 février 1934. — Hérité dans le diabète.
- GRIESCHEIMER. — *Am. Journ. of Phys.*, 1934, 45. — Taux du glycogène hépatique après castration.
- GÜLICK, SAMUELS, DONEL. — *Journ. of Biol. Clin.*, 1934, 29. — Variations sexuelles du métabolisme des hydrates de carbone.
- HEILIG. — *Klin. Woch.*, 1924. — Les règles et la tolérance au glucose.
- HADJIPAVLOU. — *Thèse*, Paris, 1938. — Tonus neuro-végétatif des diabétiques.
- HICKS. — *Méd. Journ. of Australia*, mars 1938, 441. — Troubles de l'hypophyse en relation avec les troubles circulatoires et métaboliques.
- HOUSSAY et BLASOTTI. — *Les régulations hormonales en biologie clinique et thérapeutique*, Paris, 1937.
— *Endocrinology*, décembre 1931. — Hypophyse et diabète.
— *C. R. Soc. de Biologie*, 1930, 104, 407.
— *C. R. Soc. de Biologie*, 1930, 105, 121.
— *Presse Médicale*, 1931, n° 14.
— *C. R. Soc. de Biologie*, 1932, 111, 479.

- *C. R. Soc. de Biologie*, 1933, 113, 469.
— *C. R. Soc. de Biologie*, 1938, 1259.
- HOLWEG. — *Klin. Woch.*, 1934, 93. — Relations de l'antehypophyse et de l'ovaire.
- HOLWEG et JUNKMAN. — *Klin. Woch.*, 1932, p. 8. — Régulation hormono-nerveuse des fonctions du lobe antérieur de l'hypophyse.
- HOLWEG et DOHM. — *Wien. Arc. Inn. Med.*, 1931, 337. — Implantation hypophysaire et castration.
- HOBST. — *Acta Med. Scand.*, 55, 302, 1931. — Diabète et menstruation.
— *Arc. Int. Med.*, 15 septembre 1926. — La glycosurie bénigne dans les familles diabétiques.
- HOFFMANN. — *Zent. f. Exp. Path. u. The.*, 1924. — Etude de la tolérance au sucre pendant les règles.
— *Wien. Arc. f. Inn. Med.*, 1933, 29. — Etude de la tolérance au sucre pendant les règles.
- HUTTON. — *Illinois Med. Journ.*, 1933, 64, 539. — Action de l'irradiation de l'hypophyse dans le diabète.
- HUNTER (J. B.). — *Med. Rev.*, 1889, 57. — La ménopause dans ses relations avec la maladie.
- HUET. — *Soc. Fr. d'Electrothérapie*, 16 mars, 22 mai 1937. — Action de l'irradiation hypophysaire sur les troubles post-ménopausiques.
- IMPARATO. — *Rif. Med.*, 30 mars 1931, 47. — Un cas de diabète ovarien.
- INTRONA. — *Gior. d. Clin. Med.*, décembre 1935, 1557. — Etude de l'effet de la menstruation sur le diabète, 28 cas.
- JAYLE. — *Rev. Fr. Gyn. et Obst.*, 1932, 637. — Hypophyse et ovaire.
- JONES et MAC GREGOR. — *Lancet*, 1936, 2, 974. — Action de la folliculine sur le diabète.
- JOSLIN. — *Le traitement du diabète*, 1937.
- KAHLER. — *Wien. Klin. Woch.*, 1919.
- KAUFMANN. — *Dentrib. Med. Woch.*, 8 octobre 1926, 1772. — Diabète sucré et ménopause.
- KEPINOV et PETIT-DUTAILLIS. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, 97, 1597.
— *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, 99, 425, 481, 484.
— *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, 108, 626.
— *Arch. Int. Phys.*, 1931, 34, 58.
- KEPINOV. — *Presse Médicale*. — 1936, 85.
— *C. R. Académ. Sciences*, 1937, 204, 808.
— *C. R. Académ. Sciences*, 1937, 205, 88.
— *Arch. Int. Phys.*, 1938, 46, 265.
— *Presse Médicale*, 4 octobre 1941, 1065.
- KINBERG. — *Thèse*, Paris, 1935. — Ménopause et diabète.
- KUNSTNER. — *Arc. Geburt.*, 1914. — Sucre et menstruation.

- KUNSTNER. — *Deut. Med. Woch.*, 1924, 1414. — Modifications neurologiques après castration et extirpation utérine.
- KYLIN. — *Act. Med. Scandin.*, mars 1937, 428. — Transplantation hypophysaire.
- KRANE. — *Arch. of Gyn.*, 22 juin 1937, 101.
- KUP. — *Endokrinologie*, 1930, 102. — Ilots de Langerhaus et ovariectomie.
- KUSTNER. — *Monat. für Geburts.*, 1933, 119. — Le diabète rénal et ses rapports avec les organes génitaux féminins.
- LAROCHE (Guy). — *Semaine des Hôpitaux*, 15 octobre 1938, 174. — La ménopause.
- LABBÉ et BOULIN. — *C. R. Soc. Méd. Hôp.*, 13 juillet 1936, 1185. — Syndrome hypophyso-thyro-génital.
- LABBÉ. — *Leçons cliniques sur le diabète*.
- LANGDON DAWN. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, juillet 1936, 1085. — Discussion sur les aspects médicaux de la ménopause.
- LANDAU. — *Thèse*, Paris, 1931. — Facteur héréditaire dans le diabète.
- LAWSON-HELLES, SEVERINGHAUS. — *Endocrinology*, 1937, 735. — Action de l'oestrine sur l'hypoplasie surrénale de la chatte castrée.
- LETTERIO CARNAVO. — *Thèse*, Buenos-Ayres. — Le diabète hypophysaire.
- LEONARD et DEFRATO. — *Endocrinology*, février 1940, 255. — Relations de la thyroïde et de l'hypophyse dans la réponse de l'ovaire de la ménopause aux extraits ovariens.
- LANG et WHITE. — *Ergeb. der. Physiologie*, 1938, tome XV, p. 164. — L'hypophyse.
- LIPSCHUTZ. — *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1924, 352. — Activation de la préhypophyse par intervention ovarienne.
- LOMBATICUS. — *Ann. d. Phys.*, 1939, 15, 869. — Diabète permanent après injection de lobe antérieur d'hypophyse.
- LONG et LUCKENS. — *Proc. Soc. Exp. Bio. et Méd.*, 1934, 32, 392. — Etude de l'atrophie surrénale après hypophysectomie.
- LUCKE. — *Zundz. d. Path. Phys.*, Berlin, 1936.
- LUCKE, HEIDEMAN, DUENSIG. — *Zent. f. d. Ges. Exp. Med.*, 1933, 106. — Mécanisme de l'action insulinique de l'anté-hypophyse.
- MADER. — *Klin. Woch.*, 11, 1932, 676. — Insufflation du 3^e ventricule et glycosurie.
- MARANON et MOROS. — *Endocrinology*, 13, 564, 1929. — Diabète et acromégalie.
- MARANON. — La ménopause.
- MACCHIARULO. — *Rass. d'Ost. et Gyn.*, avril 1930, 145. — Variation du sucre sanguin pendant les règles chez la femme normale, diabétique ou présentant un trouble génital ou hépatique.

- MAURIAC. — Paris, 1935. — Le diabète sucré.
— *Presse Médicale*, 25 février 1934. — Les diabètes intermittants.
— *Presse Médicale*, 18 janvier 1942.
- MULLER. — *Endokrin.*, novembre 1937, 289. — Recherches sur l'action associée de l'hypophyse, la thyroïde et l'ovaire.
— *Endokrino.*, mars 1938, 8, 10.
— *Med. Klin.*, 277, 1925. — Biologie héréditaire du diabète sucré.
- NELSON et OVERHOLZER. — *Endocrinology*, 1936, 20, 473. — Action de l'hormone œstrogène sur le diabète pancréatique expérimental du singe.
- NICOLAS. — *Thèse*, Paris, 1937. — Des corrélations physiologiques entre la préhypophyse et l'ovaire.
- VAN NORDEN. — *Zeitsh. f. d. Ges. Exp. Med.*, 1939, 721. — Sur les relations entre les îlots de Langerhans et l'ovaire.
- O'KEY et ROBB. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1925, 165. — Métabolisme de la femme pendant la menstruation.
- OGUSHI et TOMITA. — *Biochem. Zeits.*, 1923, 243. — Recherches sur la sécrétion interne de l'ovaire et son action sur les hydrates de carbone.
- PARDE. — *Thèse*, Montpellier. — Diabète des jumeaux.
- PEPERKORN. — *Münchener. Med. Woch.*, 28 octobre 1932. — Menstruation et diabète sucré.
- PARHON. — *C. R. de Soc. Biol.*, 1922, 741. — Teneur en glycogène du foie et des muscles des animaux castrés.
- PINCESS et WHITE. — *Am. Journ. Med. Ass.*, 188, 782, 1434. — Héritéité dans le diabète.
- PÜCHER. — *The Journ. of Nutrit.* — Variations du sucre sanguin pendant les règles.
- POLITZER. — *Russ. Fisiol.*, 1937, 685. — Influence de la folliculine, son activité insulinique dans le diabète hypo-ovarien.
- POPA et FIELDING. — *Soc. Scient. Acad. Roumaine*. — Etude sur l'hypophyse et ses relations. — Bucarest, 1935.
- RATHERY. — *Ann. de Méd.*, avril 1914. — Formes cliniques fondamentales du diabète.
- RATHERY et RUDOLF. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 11 mai 1928, 741. — Cycle menstruel de la femme diabétique.
- RATHERY, BARGETON, DETRAVERSE. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1936, 34, 406.
- RATHERY, KOURILSKY. — *C. R. Soc. Méd. des Hôp.*, 1938, 742.
- RATHERY. — *C. R. Soc. Méd. des Hôp.*, 1938, 645. — La grossesse peut-elle améliorer la glycosurie?
- RASMUSSEN. — *Endocrinology*, 1938, II, 277. — Les connexions nerveuses de l'hypophyse.
- REISS. — *Klin. Woch.*, janvier 1939, 57. — Hypophyse et métabolisme.

- RIVOIRE. — *Nouvelles acquisitions d'hormonologie*, Paris, Masson, 1937.
- ROUSSELL et BENNET. — *Proc. Soc. Exp. Bio.*, 1396, 406. — Une nouvelle hormone métabolique hypophysaire.
- ROWE. — *Am. J. Med. Soc.*, 1935, 686. — Etude de la glycosurie chez les malades présentant des troubles ovariens.
- ROUSSY et MOSSINGER. — *C. R. Soc. de Biol.*, 11 février 1933. — Rapports anatomiques entre l'hypothalamus et l'hypophyse.
- ROSENBLUM. — *J. Am. Med. Soc.*, 1921. — Sucre et menstruation.
- SAINTON, SIMONNET. — *Endocrinologie clinique thérapeutique*. — Masson, 1937.
- SANTENOISE et TINEL. — *Soc. de Biol.*, 16 juin 1923. — Glycosurie alimentaire et système nerveux végétatif.
- SANTAMARIA. — *Rev. Esp. Ost.*, 1936, 201. — Modifications de la glycosurie au cours du cycle menstruel.
- SAMUELS, BALL. — *Endocrinology*, mai 1937, 380. — Etude sur la courbe de glycémie du rat hypophysectomisé.
- SAVINI GEOFANO. — *Soc. de Biol. Paris*, 1923, 536. — Remarques sur le sang de la ménopause.
- SHEPHERD. — *Proc. Connecticut. Med. Soc.*, 1887, 41. — Diabète de la ménopause.
- SCHLEUSSING et SCHUMACHER. — *Deut. Arch. für Klin.* — Altérations de l'encéphale dans le diabète sucré.
- STEINER. — Nancy, 1939. — Hyperthyroïdies de la ménopause.
- STEINER. — *Deut. Arch. für Klin. Med.*, mars 1936, 495. — Recherches sur la question de l'hérédité du diabète.
- SCARPITTI. — *Arch. di Ost. e. Gyn.*, 1932, 1895. — Les îlots de Langerhans et la grossesse.
- SENDRAIL, CAHUZAC, GARIPAN. — *Presse Méd.*, 15 décembre 1937, 1797. — Grossesse. Sympathectomie péripancréatique dans un cas de diabète.
- SCHMIDT (Ida). — *Endocrinology*, 1937, 469. — Effet de l'implantation hypophysaire su le pore à ovaire irradié.
- SIMONNET. — *L'hormone folliculaire*. — Paris, Masson, 1937.
- SLORME (David). — *Journ. of Exp. Biol.*, janvier 1936. — L'hormone diabétogène.
- SPIEGELMANN (Anna). — *J. of Am. Med. Ass.* — Influence sur la consommation d'insuline de la folliculine.
- TEDSTROM et WILSON. — *Calif. et West. Med. Ass.*, mai 1936, 375. — Hypoglycémie menstruelle et dysménorrhée fonctionnelle.
- TURIAF. — *Thèse*, Paris, 1938. — Action du testostérone dans le diabète.
- TRANKE. — *Arch. f. Exp. Pat.*, 174, 737, 1934. — Sels magnésiens et glycosurie.
- VAILEJO (Arias). — *Arch. d. Med. Cir. e Spe.*, 5 mai 1934. — *Presse Médicale*, 5 octobre 1934.

VAN NOORDEN. — *Le diabète sucré*, 1934.

WARNER. — *La pathologie du diabète sucré*. — Philadelphie, 1930.

WHITE et JOSLIN. — *J. of Am. Med. Ass.*, 24 juillet 1934. — Hérédité du diabète.

WILDER et WILBUR. — *Arc. Int. Méd.*, 55, 304, 1935. — Hormone contrinsulinique.

YOUNG. — *Lancet*, 1937, 372. — Production chez le chien d'un diabète hypophysaire.

— *Journ. Phys.*, 1936, 87, 13.

— *Lancet*, 1936, 2, 297.

— *Lancet*, 1937, 2, 372.

— *Bioch. Journ.*, 1938, 32, 1521.

YUNKI. — *Arch. Med. Fak. Yokohama*, 1934, 211. — La glycosurie provoquée chez la femme après castration.

ZÜLGER. — *Klin. Woch.*, 1901, 1209. — Action de la pancréa-tectomie sur les hydrates de carbone.

ZUNZ et LABARRE. — *Arc. Int. de Phys.*, juin 1939, 405. — Action de la progestérone sur la régulation de la glycosurie.

ZONDEK. — *Klin. Woch.*, 1930, 1207. — L'hormone préhypophysaire.

ZONDEK et KAATZ. — *Presse Méd.*, 1938, 1835. — Action de la fièvre sur le diabète hypophysaire.



TABLE DES MATIERES

Introduction	15
L'Hérédité	37
La Ménopause	41
Pathogénie du diabète de la ménopause	49
Introduction	49
La folliculine	50
L'hypersympathicotonie	51
Famille nosologique du diabète de la ménopause	67
Traitement du diabète par la folliculine	93
Conclusion	107
Index bibliographique.....	115
Table des matières	125

Imprimerie Spéciale de la Libr. LEFRANÇOIS.
